



**Universidade Nova de Lisboa**  
**Instituto de Higiene e Medicina Tropical**

**CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E RADIOLÓGICA  
DA TUBERCULOSE PULMONAR EM  
CRIANÇAS infectadas e não infectadas por VIH na**

**RITA MAGANO DA SILVA**

**DISSERTAÇÃO PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE  
MESTRE EM SAÚDE TROPICAL**

**(OUTUBRO, 2014)**



# **Universidade Nova de Lisboa**

## **Instituto de Higiene e Medicina Tropical**

Caracterização clínica e radiológica da tuberculose pulmonar  
em crianças infectadas e não infectadas por VIH na Guiné-Bissau

**Autor:** Rita Magano da Silva

Licenciatura com Mestrado Integrado em Medicina;

Interna de especialidade de doenças Infecto-Contagiosas

**Orientador:** Professor Doutor Luís Varandas

Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau  
de Mestre em Saúde Tropical

## ***Dedicatória***

Não se dedica sem antes se concluir.

E o que se conclui, verdadeiramente?

Conclui-se que “isto” não é mais uma conclusão (talvez nunca tenha sido)...

” Isto” é o meio para um fim...infinito por si. Um fim que pode ser a Guiné-Bissau ou outro país onde as “gentes” nos inspirem e nos ensinem tudo o que não souberam ver e lhes possamos ensinar tudo o que elas não puderam ver.

À minha mãe e ao meu avô que sempre acreditaram mais do que eu... mas me deixaram ser eu a descobrir que também “acreditava”.

Não faria sentido dedicar a mais alguém que não a ti... Guiné-Bissau. Contigo aprendi a “andar”...

## *Agradecimentos*

Ao meu orientador deste projecto Professor Doutor Luís Varandas pelo apoio inquestionável perante as adversidades de um trabalho que não se esgota nas páginas presentes, nem no Instituto ou no país no qual este protocolo foi planeado e desejado.

Ao Prof. Doutor Jorge Atougua e Prof. Doutor Jorge Seixas e a todos os que fomentaram diariamente conhecimento científico e humano, para além do que poderia ser uma banal aprendizagem num banco de escola, num pronúncio de fim-de-semana sem fim.

A todos os colegas de mestrado, em especial à minha companheira de viagem e de vida, pelo sorriso e compreensão de um humor nem sempre estável.

À Dr.<sup>a</sup> Alice Ferreira pelo ser humano que é e pela médica que tem sido durante a sua caminhada, que a tornam a “mamé” além-fronteiras; aos amigos e confidentes da Guiné-Bissau pelas descobertas e persistência perante um sistema que nos cativa e aleija, mas sobretudo aos guineenses e à sua forma desconstruída e maternal de amar a vida.

Aos pilares do Norte da minha vida.

## RESUMO

A incidência de tuberculose em crianças em 2011, segundo dados da Organização Mundial de Saúde, foi estimada em 490000, 6% da incidência total. Ao “potencial” epidémico da tuberculose, associa-se a dificuldade diagnóstica pela inespecificidade clínica, radiológica e pela baixa sensibilidade dos exames microbiológicos disponíveis em países em vias de desenvolvimento. Nas crianças, a elevada prevalência de outras causas de infecção respiratória e a dificuldade na colheita de amostras biológicas são com frequência fonte de atraso no diagnóstico. A co-infecção com o vírus da imunodeficiência humana (VIH) condiciona a orientação diagnóstica, pela sua incidência e apresentação clínica e radiológica atípica, e terapêutica, pelas interações farmacológicas.

O estudo realizado teve como principal objectivo identificar critérios clínicos, laboratoriais e radiológicos para diagnóstico de tuberculose em crianças e adolescentes entre os seis meses e os 17 anos infectadas e não infectadas por VIH.

Este trabalho teve um componente retrospectivo (crianças diagnosticadas entre Janeiro de 2011 e Dezembro de 2013) e um componente prospectivo (diagnóstico efectuado entre Janeiro e Abril de 2014). Após dois meses de tratamento as crianças foram reavaliadas clínica e radiologicamente. Foram colhidos dados retrospectivos de 103 crianças, acompanhadas 9 crianças em tratamento e efectuado o diagnóstico de tuberculose pulmonar a 6 crianças. No estudo retrospectivo verificou-se que 29,4% apresentaram serologia positiva para infecção VIH. Foram identificados critérios clínicos de tuberculose nas crianças infectadas VIH e não infectadas, cujos resultados são comparáveis a estudos efectuados em África e na América Latina. Em critérios como a perda de peso e a descoloração cutâneo-mucosa as crianças VIH apresentaram frequências estatisticamente superiores às das não infectadas. Os padrões radiológicos mais frequentes nesta amostra foram a consolidação unilateral e o infiltrado micronodular bilateral, menos frequentes em outros estudos. A identificação do *M. tuberculosis* foi possível em 30% das crianças VIH e em 22,2% das não infectadas VIH. Foi realizada a prova tuberculínica em todas as crianças com diagnóstico de Tuberculose entre Janeiro e Abril de 2014, observando-se menor enduração na criança VIH positiva.

Pretendeu-se com este estudo identificar e analisar os critérios clínicos, radiológicos e bacteriológicos das crianças observadas por Tuberculose no Hospital de Cumura entre Janeiro de 2011 e Abril de 2014 e propor estratégias para aumento da efectividade diagnóstica.

**Palavras-chave:** Tuberculose pulmonar, VIH, Crianças e adolescentes, diagnóstico, Radiologia, clínica

## ABSTRACT

The incidence of tuberculosis in children in 2011, according to World Health Organization numbers, was estimated in 490.000 cases, 6% of the total incidence. To the epidemic TB “potential” we can associate the diagnostic difficulty caused by nonspecific clinic, radiologic and low sensibility of microbiologic tests available in developing countries. In children, the high prevalence of other respiratory infections causes and the difficulty in taking biological samples are common reasons of the diagnostic delay.

The coinfection with human immunodeficiency virus (HIV) affects the diagnostic orientation, due to its incidence, clinical and radiological atypical presentation, and therapeutical, due to its pharmacological interactions.

The primary goal of this study was the identification of clinical, laboratorial and radiological criteria to diagnose tuberculosis in children and adolescents aged between six months and 17 years old infected and non-infected with HIV.

This study had a retrospective element (diagnosed children between January 2011 and December 2013) and a prospective element (diagnose realized between January 2014 and April 2014). After two months of treatment, children were clinic and radiological reevaluated.

Retrospective data from 103 children was collected, 9 children in treatment were observed at the evaluation time and a pulmonary tuberculosis diagnose was applied in 6 children. Retrospective data: 29.4% children had positive serology for HIV infection. Clinical criteria of tuberculosis were identified in HIV-infected and uninfected children, with comparable results to African and Latina America studies. Weight loss and mucocutaneous pallor HIV children showed showed statistically higher frequencies than uninfected children.

The most common radiographic finding were unilateral consolidation and bilateral micronodular infiltrate, less frequent in other studies. *M. tuberculosis* was identified in 30% of HIV children and in 22.2% of non-HIV infected. The tuberculin test was performed in all children diagnosed with TB between January 2014 and April 2014, observing a minor induration in HIV child.

The purpose of this study was to identify and analyze clinical, radiological and bacteriological criteria in tuberculosis’ children observed in Cumura’s Hospital between January 2011 and April 2014 and propose strategies to increase the diagnostic effectiveness.

**Key-Words:** Tuberculosis, HIV, Children and Adolescents, Diagnosis, Radiology, Clinic

# ÍNDICE

<i>Dedicatória</i>	i
AGRADECIMENTOS	ii
RESUMO	iii
ABSTRACT	iv
LISTA DE ABREVIATURAS	vii
1. INTRODUÇÃO	
1.1 Área de estudo – Guiné-Bissau	1
1.2 VIH na Guiné-Bissau – aspectos históricos e epidemiológicos	3
1.3 VIH na Infância	5
1.4 Tuberculose – história e aspectos epidemiológicos	8
1.5 Tuberculose: microorganismo, patogénese e transmissão	10
1.6 Diagnóstico de Tuberculose na criança	11
1.6.1 Prova tuberculínica	12
1.6.2 Baciloscopia	13
1.6.3 Cultura	14
1.6.4 Biologia molecular	15
1.6.5 Radiografia de Tórax	16
1.6.6 Teste VIH	16
1.6.7 Tabela de pontuação	17
1.6.8 Diagnóstico de TB na criança infectada e não infectada VIH	19
2. OBJECTIVOS	
2.1 Objectivo geral	22
2.2 Objectivos específicos	22
3. HIPÓTESES DO ESTUDO	23

4. MATERIAL, POPULAÇÃO E MÉTODOS	
4.1 Tipo de estudo	24
4.2 População alvo e amostra	24
4.3 Desenho do estudo	25
4.4 Instrumentos de colheita dos dados	26
4.5 Tratamento estatístico dos dados	27
4.6 Implicações Éticas e Legais	27
5. RESULTADOS	
5.1 Resultados da consulta de processos de crianças que completaram tratamento	29
5.2 Resultados da consulta de processos de crianças que estavam em tratamento	45
5.3 Resultados das crianças com diagnóstico de novo de tuberculose	48
6. DISCUSSÃO E CONCLUSÃO	54
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63
8. ANEXOS	69



## ***LISTA DE ABREVIATURAS:***

ABC	Abacavir
ANOVA	Analysis of variance
ARN	Ácido desoxirribonucleico
AZT	Zidovudina
BCG	Bacilo calmette-guérin
CDC	Center for Disease Control
CHUC - PT	Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (Portugal)
CPLP	Comunidade de países de língua oficial portuguesa
CV	<i>Curriculum Vitae</i>
DAG	Desnutrição grave
DP	Desvio-padrão
EFV	Efavirenz
FTC	Emtricitabina
GB	Guiné-Bissau
Gene Xpert MTB/RIF	Gene Xpert multidrug resistant/rifampicin
INASA	Instituto Nacional de Saúde Pública
IST	Infecções Sexualmente transmissíveis
LPV/r	Lopinavir/ritonavir
ONUSIDA/UNAIDS	United Nations Program on HIV/AIDS
PCR	Polymerase chain reaction
PIB	Produto Interno Bruto
PNLT	Plano Nacional de Luta contra Tuberculose
PPD	Protein purified derivative
PTMF	Prevenção transmissão materno-fetal
SIDA	Síndrome Imunodeficiência Humana Adquirida
SNLS	Serviço Nacional de Luta Contra Sida
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TARV	Terapêutica anti-retroviral altamente activa
TB	Tuberculose
UNAIDS	United Nations Program on HIV/AIDS

UNDP	United Nations Development Program
UNFPA	United Nations Fund for Population Activities
UNL - PT	Universidade Nova de Lisboa (Portugal)
UNRCO	United Nations Coordination Specialist
USAID	United States Agency for International Development
VIH	Vírus de Imunodeficiência Humana Adquirida
VS	Velocidade de sedimentação
<i>vs</i>	<i>Versus</i>
WHO	World health organization
ZN	<i>Ziehl-Neelsen</i>
WFP	World Food Program
3-TC	Lamivudina

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Área de Estudo: Guiné-Bissau

A Guiné-Bissau situa-se na Costa Ocidental de África, fazendo fronteira a norte com a República do Senegal, a Leste e a Sul com a República da Guiné-Conacri, e a Oeste é banhada pelo Oceano Atlântico.

A história de ligação Guiné-Portugal começa em 1446, quando o navegador português Álvaro Fernandes pisa pela primeira vez solo guineense, reclamando esse território. No entanto, só em 1588, na dinastia Filipina, é que a coroa portuguesa ocupa esse território, que fica sob a administração do arquipélago de Cabo Verde. A separação administrativa de Cabo Verde ocorre em 1879 com a constituição da Guiné Portuguesa. Apesar da separação, a história contemporânea da Guiné-Bissau está inexoravelmente ligada a Cabo Verde na luta pela independência com o PAIGC (Partido Africano para a Independência da Guiné Bissau e Cabo Verde), liderado por Amílcar Cabral. A independência foi proclamada, unilateralmente, a 24 de Setembro de 1974 e reconhecida por alguns países, tendo Luís Cabral assumido a presidência da república da Guiné-Bissau e Cabo Verde. É deposto em 1980 por um golpe militar liderado por Nino Vieira, que assumiu a liderança do PAIGC e instituiu no país um regime ditatorial, que durou mais de 15 anos. A guerra civil que se estendeu de 1998 a 1999 foi o ponto de partida para uma série de golpes de estado e instabilidade económica e social cujo impacto ainda hoje se faz sentir.

A Guiné-Bissau apresenta um clima tropical, temperatura média de 20°C e duas estações climáticas, a seca que vai de Novembro a Abril e a húmida (de chuva), de Maio a Outubro. Embora haja registo de declínio das precipitações, no Sul os níveis podem alcançar os 2500 mm/m2.

A língua oficial é o Português, contudo a língua nacional é o Crioulo Guineense, com base lexical no português, sendo esta a língua veicular interétnica.



**Figura 1: Mapa da Guiné-Bissau (2014).** Adaptado de [www.mapsofworld.com](http://www.mapsofworld.com)

Este país é considerado um dos países mais pobres do mundo, ocupando a 176<sup>a</sup> posição no ranking mundial do Índice de Desenvolvimento Humano (em 187 países). A sua superfície territorial é de 36 125 km<sup>2</sup>, com uma população estimada em 1 449 230 habitantes em 2012. Os jovens com menos de 25 anos representam 64,3% da população e as mulheres 51%, sendo a esperança média de vida 48,1 anos. A população é caracterizada por uma grande diversidade étnica, entre 20-30 grupos diferentes (Fula, Manjaco, Mandinga, Balanta e Pepelle) e a principal religião é o animismo (50%) seguida do islamismo e cristianismo.

A estrutura económica é dominada pelo sector primário que gera mais de 62% do PIB, PIB esse de 858,7 milhões de dólares, 520 dólares por habitante (World Bank, 2013).

O perfil epidemiológico da Guiné-Bissau é dominado por patologias infecciosas como: paludismo, infecções respiratórias agudas, diarreias agudas, infecção VIH-SIDA e tuberculose, e ainda doenças parasitárias e intestinais (reflexo de um saneamento básico precário ou inexistente) – Ministério de Saúde Pública da Guiné-Bissau (GB), 2002.

As epidemias mais importantes ocorridas na GB foram: a de meningite em 1999 (cintura africana de surto de Meningite A): 2.860 casos e 430 óbitos; várias epidemias

de cólera (1986, 1987, 1994, 1996-1997, 2002-2003, 2012), notando-se uma tendência de aumento da taxa de ataque.

A **Guiné-Bissau** ocupa a 6.<sup>a</sup> posição mundial (mesma posição que a República Centro-Africana) no relatório da UNICEF sobre a Situação Mundial da Infância 2014, quanto à taxa de mortalidade de menores de cinco anos, com 129 óbitos por mil nados-vivos (UNICEF, 2014). As infecções e as doenças diarreicas, constituem respectivamente, a segunda e a terceira causa de mortalidade infantil e juvenil.

## 1.2 VIH na Guiné-Bissau: aspectos históricos e epidemiológicos

A instabilidade socioeconómica, consequência dos conflitos militares que se têm mantido no país desde 1974, potenciam a elevada prevalência de algumas doenças negligenciadas (malária, schistosomose), a ocorrência de surtos de doenças transmitidas pela água e alimentos (por exemplo, a cólera), bem como a transmissão e o subdiagnóstico da tuberculose e da infecção por Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH).

A referência aos primeiros casos da Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida (SIDA) efectuada pelos *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) data de há mais de três décadas. Posteriormente foram identificados os dois tipos: VIH1 e VIH2 e subtipos de ambos, com distribuições geográficas diferentes. Estes dois tipos de vírus apresentam uma homologia genética de 40-50%, embora se considere que o VIH2 tem potencialmente menor transmissibilidade, menor capacidade de expansão epidémica e seja menos “patogénico” (Rivas P, 2006). VIH1 é o agente causal da grande pandemia a nível mundial, enquanto VIH2 está confinado a alguns países da África Ocidental, com a maior prevalência registada até ao momento na Guiné-Bissau.

A situação a nível Mundial é preocupante: desde a identificação dos primeiros casos, mais de 65 milhões de pessoas foram infectadas, dos quais 25 milhões já faleceram, sendo a SIDA a principal causa de morte nos indivíduos entre os 15-59 anos (Merson, 2006). Dados epidemiológicos de 2008 totalizavam 33,4 milhões de casos de infecção VIH, registando-se 2,7 milhões de novos casos e dois milhões de óbitos nesse mesmo ano, dos quais 1,4 milhões notificados na África Subsaariana (UNAIDS, 2010).

Em alguns destes países a prevalência da infecção atinge mais de 20% da população com idade superior a 15 anos.

A morbimortalidade da infecção VIH-SIDA tem sido associada a factores como: o acesso à profilaxia das infecções oportunistas, a utilização precoce de anti-retrovirais e a influência de aspectos sociais (religiosos, culturais), nem sempre considerados na primeira década da pandemia.

As principais vias de transmissão da infecção por VIH são: sexual, transfusão de sangue e seus derivados e transmissão intra-uterina e perinatal (as três últimas com expressão ainda significativa em países em vias de desenvolvimento, como a Guiné-Bissau).

Em 2006 a prevalência nacional de VIH na GB foi estimada em 8,7%; estudos mais recentes indicam uma redução dessa prevalência. Dados do INASA de 2010 referiam uma prevalência nacional da infecção de 3,3% na população geral, 5,3% nos adultos entre 15-49 anos. Segundo dados da OMS em 2012, a prevalência em idade adulta era de 3,9% e o número de crianças infectadas por VIH era de 5900. Assiste-se também a uma feminização da epidemia: 6,9% mulheres *versus* 2,4% homens e, nos jovens adultos, 4,2% mulheres *versus* 1,4% nos homens. Nesse mesmo relatório descrevem-se disparidades na prevalência de grávidas infectadas em certas regiões em relação aos valores a nível nacional: Bafatá com 10,3%, em contraste com os 5,8% a nível nacional (INASA, 2010).

Na maternidade do Hospital Simão Mendes, a prevalência de VIH1 nas parturientes aumentou de 0,1% em 1988 para 3,6% em 2000, atingindo 5,7% em 2010. Levantamentos efectuados em postos sentinela das consultas pré-natais mostram que VIH2 tem sido substituído por VIH1 que parece ter estabilizado em alguns locais, aumentando no entanto nas regiões de Bafatá e Gabú (Relatório Bianual 2011-2012, 2013).

Em relação ao aparecimento de novos casos de infecção em área urbana, verificou-se que em Bissau a incidência de VIH1 aumentou, comparando os períodos entre 1987-1996 e entre 1996-2006 (0,34 *versus* 0,50 por 100 pessoas/ano) devido a um aumento da incidência nas mulheres (0,25 *versus* 0,64). O aumento da incidência nas mulheres verificou-se naquelas com menos de 45 anos (0,30 *versus* 0,76) (Relatório Bianual 2011-2012, 2013).

### **1.3 VIH na infância: prevenção da transmissão materno-fetal e orientação de crianças infectadas por VIH, na Guiné-Bissau**

Em 2011, a taxa de transmissão vertical de VIH, seis semanas após o nascimento, era de 14% e a taxa associada ao aleitamento materno de 29% (UNAIDS, 2011). Em 2012, a taxa de transmissão de VIH foi de 13% às seis semanas e de 31% aos seis meses. Com a introdução do plano de prevenção da transmissão materno-fetal (PTMF), o acesso aos serviços de saúde para rastreio de VIH e profilaxia com terapêutica anti-retroviral aumentou de 5% em 2008 para 30% em 2011.

A implementação do PTMF na Guiné-Bissau tem sido efectuada de forma gradual desde 2008-2009, com maior projecção desde 2011, com protocolos distintos a nível nacional para o interior do país e para o Hospital de Cumura, próximo de Bissau (referência para VIH/Tuberculose (TB)). Para o interior do país a terapêutica anti-retroviral é efectuada em monoterapia com zidovudina 300mg (AZT) 1cp de 12/12H, a partir da 14.<sup>a</sup> semana de gestação e intraparto ou com AZT 300mg + 3TC 150mg (lamivudina) 1cp de 12/12H no período peri e pós-parto, até uma semana depois. No Hospital de Cumura a terapêutica anti-retroviral altamente activa (TARV) baseada na terapêutica tripla é a primeira opção com os seguintes esquemas: AZT + 3TC + LPV/r (lopinavir/ritonavir) ou AZT + 3TC + ABC (Abacavir) ou AZT + 3TC + EFV (Efavirenz), última opção pela possibilidade de efeitos deletérios na formação do tubo neural com EFV. Qualquer uma destas opções deverá ser mantida até ao desmame da criança. Relativamente à terapêutica anti-retroviral na criança, os esquemas são mais homogêneos, independentemente do local de tratamento, existindo duas opções: NVP ou AZT até às seis semanas, com variações mediante a criança esteja ou não a ser amamentada, como se visualiza na tabela 1 (SNLS, 2013).

Obs.:	OPÇÃO A : AZT PARA A MÃE (O Interior do País)	OPÇÃO B : TRI - TERAPIA PARA A MÃE (Bissau e Hospital de Cumura)
	Gestante (MÃE)	Gestante (MÃE)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>AZT 300 mg c/12H, Durante a gestação (a partir de 14.<sup>a</sup> Semana de gravidez até o início do trabalho de parto)</li> <li>DU (Dose Única) de NVP 200 mg ao início do trabalho de parto *</li> <li>AZT+3TC (300 mg + 150 mg) – Duovir, 1 comp c/12H: durante o trabalho de parto até ao fim do parto *</li> <li>AZT+3TC (300 mg + 150 mg) – Duovir, 1 comp c/12H: Depois do parto até completar uma semana (7 Dias)*</li> </ul> <p><small>*estes medicamentos podem não ser dados caso a mulher (gestante) tenha tomado AZT pelo menos durante mais do que 4 semanas (NVP DU e AZT+3TC) antes de parto.</small></p>	<p>❖ A tri –Terapia (3 ARV) , Durante a gestação (a partir de 14.<sup>a</sup> Semana de gravidez até uma Semana depois do desmame da criança ( o desmame deverá ser feito quando a criança completar um ano de idade).</p> <p><b>As seguintes combinações podem ser usadas :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ AZT + 3TC + LPV/r</li> <li>➤ AZT + 3TC + ABC</li> <li>➤ AZT + 3TC/FTC + EFV</li> </ul>
	CRIANÇA (Filho/a)	CRIANÇA (Filho/a)
	<p><u>CRIANÇA AMAMENTADA :</u> <b>NEVIRAPINA</b> <b>DE NASC.à 6 Semanas da Vida:</b> - peso &gt; 2.500g: 15mg/dose, uma vez por dia; - peso ≤ 2.500g: 10mg/dose, uma vez por dia; <b>&gt; 6 semanas – 6 meses de idade:</b> 20mg/dose , uma vez por dia ; <b>&gt; 6 meses – 9 meses de idade:</b> 30mg/dose, uma vez por dia; <b>&gt;9 meses de idade - desmame:</b> 40mg/dose, uma vez por dia</p> <p><u>CRIANÇA NÃO AMAMENTADA :</u></p> <p>✓ AZT(4mgxkg c/12h) diariamente desde o nascimento até 6 semanas de idade.</p>	<p><u>CRIANÇA AMAMENTADA OU NÃO :</u> <b>NEVIRAPINA</b> <b>DE NASC.à 6 Semanas da Vida:</b> - peso &gt; 2.500g: 15mg/dose, uma vez por dia; - peso ≤ 2.500g: 10mg/dose, uma vez por dia; <b>&gt; 6 semanas – 6 meses de idade:</b> 20mg/dose , uma vez por dia ; <b>&gt; 6 meses – 9 meses de idade:</b> 30mg/dose, uma vez por dia; <b>&gt;9 meses de idade - desmame:</b> 40mg/dose, uma vez por dia</p> <p><b>Ou</b></p> <p>✓ AZT (4mgxkg c/12h) diariamente desde o nascimento até 6 sema-nas de idade.</p>

Tabela 1: Terapêutica para prevenção da transmissão materno-fetal de VIH (SNLS, 2013)

Desde os primórdios de implementação do PTMF, o número de recém-nascidos a receber terapêutica anti-retroviral triplicou no intervalo de um ano, passando de 50 no ano de 2009 para 142 no primeiro semestre de 2010; verificou-se que os dados dos dois primeiros trimestres de 2010 mostraram que mais 23 crianças estão a receber TARV, mais 16% em relação ao primeiro trimestre de 2010. A prestação de serviços de PTMF



tem melhorado muito nos últimos três, quatro anos. Graças a 13 novos centros, todas as regiões são agora cobertas por um serviço de PTMF, que passou de 23 em 2008 para 53 em finais de 2009. No segundo trimestre de 2010, mais de 8 mil grávidas foram aconselhadas e sensibilizadas para prevenir a transmissão materno fetal de VIH, porém, das mulheres grávidas seropositivas apenas 411 completaram a profilaxia, ou seja, 28% das 1470 grávidas previstas no Plano Estratégico Nacional (ONUSIDA/CPLP, 2010).

No final de Dezembro de 2012, somente 10 dos 114 centros onde existem cuidados pré-natais ofereceram TARV às crianças (<10%).

O programa de cooperação entre o Governo da Guiné-Bissau e a UNICEF apresentou as seguintes premissas em Fevereiro de 2013 sobre VIH/SIDA: 1. No final de 2013, 90% das crianças nascidas de mães infectadas por VIH nasce VIH negativa e permanece; 2. No final de 2013, 90% das crianças com menos de 15 anos infectadas por VIH recebem cuidados pediátricos de acordo com as directrizes nacionais; 3. No final de 2013, 30% das crianças entre os 10-14 anos nas escolas e fora das escolas, especialmente os mais vulneráveis, adquirem as competências para a vida que lhes permita reduzir a sua vulnerabilidade às infecções sexualmente transmissíveis (IST), VIH e outros problemas de saúde sexual e reprodutiva.

O protocolo inerente à prevenção da transmissão de VIH ao recém-nascido constitui uma etapa neste longo percurso, com dificuldades básicas, como a realização do teste a todas as mulheres grávidas o mais precocemente possível, a disponibilidade da terapêutica nas regiões do interior e o conhecimento da mãe e da comunidade onde se insere do impacto positivo da adopção destas medidas. Este último será um dos parâmetros mais difíceis de concretizar pelo papel fundamental da mulher na comunidade guineense, pelas marcadas crenças religiosas e culturais sobre o “*bicho di sida*”.

Segundo o relatório da UNAIDS de 2012, entre 2009 e 2011 verificou-se um aumento do número de novos casos de crianças com o diagnóstico de infecção por VIH em quatro países da África Subsaariana, entre os quais se encontra a Guiné-Bissau, tendo também aumentado o número de serviços de prevenção de transmissão da infecção materno-fetal. Coloca-se em causa o aumento real do número de novos casos com o PTMF uma vez que se poderá tratar de uma maior notificação e não propriamente de um aumento da prevalência real.

Actualmente, são parceiros de implementação do projecto VIH/SIDA na Guiné Bissau a Célula Sectorial de Luta contra a sida (CSLS), a Direcção geral de Prevenção e Promoção de Saúde e Serviços, Ministério da Saúde e outros tais como: Secretaria Nacional de Luta contra a Sida (SNLS), ONUSIDA, UNRCO, WHO, UNFPA, WFP, UNDP, RENAP + GB, Associação Céus e Terra, Hospital de Cumura, Fórum Nacional de Juventude e População. São estes parceiros, governamentais mas na sua maioria não governamentais, que têm reunido esforços para a obtenção de dados epidemiológicos reais sobre a Guiné-Bissau e para a transformação dos cuidados de saúde e da realidade das doenças infecto-contagiosas.

#### **1.4 Tuberculose: história e aspectos epidemiológicos à escala mundial e na Guiné-Bissau**

A epidemia da SIDA levou ao reaparecimento e ao diagnóstico mais frequente da infecção por *Mycobacterium tuberculosis*, tornando esta co-infecção uma emergência à escala mundial, particularmente nos países da África Subsariana e na Índia.

Em países em vias de desenvolvimento, como a Guiné-Bissau, a tuberculose é responsável por cerca de 250 000 mortes, por ano, em crianças com menos de 15 anos.

Em 2011, segundo a Organização Mundial de Saúde, o número de novos casos de tuberculose em crianças menores de 15 anos foi estimado em 490 000, ou seja, 6% do total de novos casos (8,7 milhões).

As causas de morte em crianças nos países em vias de desenvolvimento muitas vezes não são correctamente identificadas. No entanto, segundo os estudos das autópsias verbais, as infecções respiratórias são consideradas como a principal causa de morte de crianças menores de cinco anos. Segundo Chintu C *et al* (2002), as necropsias efectuadas em vários países africanos identificam a tuberculose pulmonar como uma causa major de morte superando as infecções bacterianas e víricas em crianças de áreas endémicas de tuberculose.

Desde 1987 que tem sido adoptada uma estratégia na Guiné-Bissau de combate às grandes endemias, entre as quais se destaca a tuberculose, através da adopção gradual de esquemas de curta duração. No entanto, foi com a introdução da estratégia DOTS (toma directa observada) a partir de 1994 e com o benefício das subvenções do Fundo Mundial, ainda em vigor, que se verificou a consolidação do projecto e se iniciou o

processo de formação de técnicos para a detecção de TB e introdução de esquemas terapêuticos.

Nos primeiros 10 anos de implementação desta estratégia o impacto não foi o esperado, sendo a continuidade do programa colocada em causa por diversas vezes, em consequência dos conflitos político-militares e dificuldades financeiras. Segundo os dados de notificação do Plano Nacional de Luta Contra a Tuberculose (PNLT), o número de casos de TB (pulmonar e extrapulmonar) era de 778 (63/100000 habitantes) em 1991, passando para 2130 (145/100000 hab) em 2008, ou seja, 2,3 vezes mais.

Nº ordem	Região Sanitária	PULMONAR														Extra Pulmonar		TOTAL		
		Baciloscopia positiva										Exame de baciloscopia negativo		Exame de baciloscopia não realizado						
		C. Novos		Recaídas		Falência Terapêutica		Crônico		Readm. Após abandono										
		M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	T		
1	SAB	315	191	9	6	0	0	0	0	0	0	223	150	41	28	0	1	588	376	964
2	Biombo	90	65	3	7	0	0	0	0	1	0	119	142	0	0	10	10	223	224	447
3	Gabú	39	33	4	0	0	0	0	0	4	3	3	3	0	0	0	0	50	39	89
4	Tombali	34	28	1	1	0	0	0	0	1	0	5	5	6	2	2	3	49	39	88
5	Oio	88	52	5	3	0	0	0	0	4	0	5	0	14	11	1	0	117	66	183
6	Bafatá	66	53	3	4	0	0	0	0	0	0	9	7	0	0	0	0	78	64	142
7	Qulnara	37	31	8	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	45	39	84
8	Cachéu	35	17	0	6	0	0	0	0	0	0	10	3	2	1	0	0	47	27	74
9	S. Domingos	20	18	1	0	0	0	0	0	0	0	1	3	2	1	1	0	25	22	47
10	Bijagós	5	4	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	6	4	10
11	Bolama	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2
TOTAL GERAL		730	493	34	35	0	0	0	0	10	3	376	313	65	43	14	14	1229	901	2130

Tabela 2: Casos de TB notificados (PNLT, relatório anual 2008)

Em 2001 foi realizado um estudo num bairro de Bissau com volumoso aglomerado populacional que descrevia uma incidência de 470 casos/100000 habitantes, e uma prevalência de VIH de 35% nesse mesmo grupo de doentes com TB (Gustafson P et al, 2004). As autoridades sanitárias não foram capazes de prever o impacto da infecção VIH na TB, estimando-se actualmente que existam 40% de doentes com co-infecção VIH-TB.

Com o objectivo de analisar os programas de luta contra a tuberculose na Guiné Bissau e o fluxo do sistema de notificação e informação de dados, foi efectuado um estudo exploratório descritivo entre 2000-2005 (Manjuba C, 2007). Os resultados encontrados foram: 10.623 casos de tuberculose, sendo o menor coeficiente de incidência de tuberculose de 116,4/100.000 habitantes, no ano de 2003, e o mais alto em 2005: 131,3/100.000 habitantes. A maior taxa de letalidade foi de 11,8 por cento, em 2005, e a mais baixa, de 5,1 por cento, em 2003.

Os indicadores existentes precisam de ser melhorados sobretudo em relação à busca activa dos casos, à descentralização dos centros de atendimento, à implantação da

DOTS em todo o país e à necessidade de um sistema de informação e notificação eficientes. A conjugação destes factores permitirá, provavelmente, elevar a taxa de cura e diminuir as taxas de abandono. Por outro prisma, é necessário uma vigilância epidemiológica conjunta com a infecção VIH.

A integração TB/VIH, que começou em 2007, apresenta ainda algumas deficiências, não estando a ser aplicada integralmente em todas as estruturas sanitárias.

### **1.5 Tuberculose: microorganismo, patogénese e transmissão**

A tuberculose é uma patologia infecto-contagiosa cujo agente etiológico se designa *Mycobacterium spp*, sendo o mais frequente *M. tuberculosis*, embora outros agentes possam estar envolvidos como causadores da doença (*M. bovis*, *M. avium*, *M. africanum*). As micobactérias são bastonetes retos com 0,3 a 0,7µm de diâmetro e 1,0 a 10 µm de comprimento, gram positivos, aeróbios, não esporulados e ácido álcool-resistentes. As bactérias do género *Mycobacterium spp* apresentam um crescimento lento ou muito lento, que pode chegar até aos 45 dias e em meios de cultura específicos, o que atrasa a confirmação diagnóstica e revela a dificuldade de isolamento na existência de condições “óptimas”.

*Mycobacterium tuberculosis* é transmitido de uma pessoa bacilífera para outras pessoas através da tosse e espirro, pela emissão de partículas com bacilos que são inalados alcançando os alvéolos.

Esses aerossóis podem atingir as vias aéreas inferiores e alvéolos, onde os mecanismos de defesa poderão não ser suficientes para evitar o desenvolvimento de infecção, o que resultará em doença activa. Na primo-infecção, após inalação dos bacilos e atingimento dos alvéolos, ocorre um processo de fagocitose mediado por polimorfonucleares e macrófagos, nos quais os bacilos terão potencial de replicação. Se esse mecanismo de defesa não for suficiente para evitar esta replicação há ligação da fracção lípida e proteica a um receptor dos macrófagos (Fc), activando estes últimos e levando à produção de antigénios (Ags) que os apresentam aos linfócitos T. Depois deste processo há produção de uma série de citocinas pró-inflamatórias e a aglomeração de células em torno dos bacilos, formando um granuloma, que constitui uma segunda linha de defesa à disseminação dos bacilos.

Ao conjunto formado pelo foco de Gohn (granuloma), linfadenite e linfangite designa-se complexo primário da tuberculose (ou de Gohn), característico da idade pediátrica. Este complexo pode evoluir para cura ou para doença, processo dependente de factores do microorganismo e do hospedeiro (Bombarda S, 2011)

Após a infecção por *M. tuberculosis* pode ocorrer um de três desfechos: cura por eficácia dos mecanismos de defesa (imunidade inata), tuberculose latente ou doença activa (5-10%). Na tuberculose latente o organismo controla mas não elimina a infecção (bacilo “dormente”, replicação intermitente), portanto, o indivíduo está infectado, reage à prova tuberculínica, mas não apresenta sintomatologia de TB activa.

A tuberculose pode ser caracterizada como primária ou secundária. A TB primária é mais comum em crianças e ocorre nos primeiros doze meses após a primo-infecção, enquanto a secundária ocorre por fonte exógena (nova infecção) ou endógena (reactivação dos bacilos latentes) e pode ocorrer tanto em crianças como em adultos. A doença primária pode evoluir a partir de um foco ganglionar (potencial de disseminação broncogénica e hematogénica) ou pulmonar (Bombarda S, 2011).

Em locais com elevada prevalência de tuberculose, a tuberculose primária é frequente na infância em crianças não vacinadas com a BCG. Nesta forma de tuberculose são frequentes as lesões intratorácicas, nomeadamente adenomegalias do mediastino ou hilares (suspeita elevada de tuberculose) associadas a foco de condensação no terço médio e inferior ou sob a forma de um infiltrado micronodular (tuberculose miliar). Nas crianças com tuberculose primária as adenomegalias estão presentes em cerca de 90% dos casos e na tuberculose miliar em 95% (Donald PR, 2002).

## **1.6 Diagnóstico de Tuberculose na criança**

Se por um lado a dificuldade em colher amostras biológicas (expectoração, suco gástrico ou outros fluídos) para pesquisa de *M. tuberculosis* é transversal a todo o mundo, por outro, na maioria destes países não existe um número suficiente de técnicos treinados para a realização de exames directos (microscopia óptica), condições para cultura do microorganismo ou possibilidade de recorrer à biologia molecular. Nos países com elevada taxa de infecção por VIH, o diagnóstico clínico de tuberculose é ainda mais difícil uma vez que as crianças podem apresentar outras doenças pulmonares agudas ou crónicas capazes de mimetizar os sinais e sintomas de tuberculose.

Nos estudos efectuados em doentes infectados por VIH com tuberculose pulmonar comprovada por culturas de micobactérias, os achados clínicos e radiológicos como as adenomegalias mediastinais/hilares, tuberculose miliar, derrame pleural ou cavitação foram muito menos frequentes, correspondendo a formas de apresentação atípicas (Greemberg SD, 1994)

Os dados existentes relativamente à problemática da tuberculose na Guiné-Bissau só agora começam a ser organizados e centralizados, uma vez que o diagnóstico é efectuado não só no Hospital Raoul Follerau, mas também, em outros locais, dos quais se destaca o Hospital de Cumura (hospital pertencente a ordem religiosa e direccionado para o tratamento de tuberculose, VIH e lepra). No caso das crianças esta informação é ainda mais escassa e a busca terá, efectivamente, de ser activa. As informações disponíveis sobre o H. Raoul Follerau revelam a preocupação crescente com a infecção VIH/SIDA e portanto a realização por sistema do rastreio da infecção VIH a todos os indivíduos com tuberculose seguidos neste hospital; no entanto, desconhece-se se os doentes que são atendidos noutros postos de saúde também são rastreados, de forma sistemática, para essa infecção.

Tanto para adultos como para crianças com tuberculose os métodos de diagnóstico considerados *standard*, tais como baciloscopia, cultura, radiografia do tórax e o teste intradérmico com o derivado proteico purificado, não têm apresentado os resultados esperados e a incidência de tuberculose mantém-se elevada.

### **1.6.1 Diagnóstico de Tuberculose na criança – prova tuberculínica:**

O teste intradérmico baseia-se na reacção celular (acumulação de células inflamatórias) que se desenvolve em 24 a 72 horas após a inoculação intradérmica do derivado de proteína purificada (PPD). Embora tenha o seu lugar no diagnóstico de tuberculose, a sua sensibilidade e especificidade não são elevadas, uma vez que as proteínas deste teste são compartilhadas com as proteínas da vacina BCG ou do bacilo e de outras micobactérias ambientais. A sensibilidade deste teste diminui de 70% nos indivíduos imunocompetentes para 30% nos imunocomprometidos (Santos J, 2009). Apesar das suas limitações, a aplicação do PPD em crianças na Guiné-Bissau é sempre uma mais-valia como exame diagnóstico complementar, apesar da vacinação da BCG. Até ao momento, a disponibilidade do teste no país é escassa e embora possa ser um

complemento a nível diagnóstico é essencial a existência de técnicos treinados para a sua realização e interpretação.

Segundo o Manual de Gestão do Programa de TB na Guiné-Bissau, a prova tuberculínica é considerada positiva se a endurance tiver um diâmetro superior a 5mm, no caso de crianças com VIH ou com desnutrição grave (DAG), e superior a 10mm para todas as outras crianças, independentemente de terem sido vacinadas ou não. Neste manual são também contemplados os resultados falso-positivos secundários à vacinação, à infecção por outras micobactérias ou à leitura errada do teste e os falso-negativos que podem ocorrer por múltiplas causas: administração incorrecta e mau acondicionamento do derivado proteico, imunodepressão de base (DAG, VIH), infecção precoce ou infecção grave. Para Sant'Anna CC *et alii* (1993) e Caldeira Z *et al* (2004) as provas tuberculínicas acima de 10mm em não vacinados com BCG e em vacinados há mais de dois anos são consideradas positivas e as reacções iguais ou superiores a 15mm também, independentemente da vacinação por BCG. Na Guiné-Bissau, um número crescente de recém-nascidos é assistido à nascença nos hospitais de referência, fazendo a vacina da BCG no primeiro dia de vida, no entanto não é insignificante o número de crianças que não cumpre o plano nacional de vacinação, o que torna a interpretação e validação da prova não linear. No caso das crianças imunodeprimidas é mais consensual a validação da Prova de Mantoux como positiva para endurance superior a 5-9mm (Sant'Anna *et alii*, 1993).

### **1.6.2 Diagnóstico de Tuberculose na criança – baciloscopia:**

A pesquisa do *M. tuberculosis* pode ser efectuada na expectoração (com ou sem indução) e no lavado gástrico, no caso da tuberculose pulmonar. A colheita do escarro geralmente só é viável em crianças com mais de cinco anos, enquanto nos menores de cinco anos o lavado gástrico parece ser uma opção mais viável. Esta última técnica implica, em regra, que a criança esteja internada e deverá ser efectuada com 8-10H de jejum (em três manhãs consecutivas) uma vez que o que se pretende é a colheita de muco que foi deglutido pela criança durante o sono e que permanece no estômago até ao seu esvaziamento (Sant'Anna CC *et alii*, 2002). Este aspirado é utilizado para colheita de amostras para microscopia (técnica de *Ziehl-Neelsen* (ZN)) e cultura, contudo a

probabilidade de diagnóstico por baciloscopia numa série de três aspirados gástricos é reduzida (25-50%) em crianças com TB activa, não sendo possível excluir o diagnóstico (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2010).

Ainda assim, a baciloscopia é o método de diagnóstico prioritário tanto em países de alta como de baixa renda por permitir identificar os doentes bacilíferos (fonte de infecção) e ser um método rápido, económico e padronizado mundialmente, permitindo também fazer o controlo durante o tratamento. Em suma, a baciloscopia apresenta como desvantagem a sua baixa sensibilidade (é positiva em 50-70% dos casos), tanto para amostras de expectoração como para as de suco gástrico (menor sensibilidade). A principal técnica para a pesquisa de bacilos ácido-álcool resistentes é a de ZN, podendo também ser utilizada a técnica da auramina que apresenta uma sensibilidade superior a do ZN em 10%, diagnosticando doentes paucibacilares (Kritski A, 2000).

### **1.6.3 Diagnóstico de Tuberculose na criança – cultura:**

A cultura para bacilo de *M. tuberculosis* é considerado o método Gold Standard para efectuar o diagnóstico de tuberculose, identificar a espécie e determinar a sensibilidade do microorganismo aos antibacilares. Este método permite o diagnóstico de TB nos quais a eliminação bacilar não é suficiente para ser detectada por baciloscopia e é o único método que confirma a viabilidade das micobactérias. A cultura de *Mycobacterium tuberculosis* pode ser efectuada a partir de expectoração, suco gástrico, urina ou lavado broncoalveolar, e apresenta uma sensibilidade de 80-85% e especificidade de 98% (João Bento et al, 2004). No entanto, no caso da população infantil, alguns estudos têm demonstrado que apenas 40% dos aspirados gástricos de crianças com TB são positivos através da cultura (SMITH et al., 1996). Num estudo efectuado em doentes co-infectados VIH-tuberculose com baciloscopias negativas, 72% apresentavam cultura positiva, o que incluía 56% que não apresentavam infiltrados pulmonares.

Os meios de cultura utilizados podem ser sólidos (mais demorados e mais adequados para monitorização do tratamento) ou líquidos (mais rápidos). Este método é, em regra, um processo demorado porque o microorganismo cresce em média 15-20 dias



após ser cultivado, mas em alguns casos pode prolongar-se até 60 dias e este facto atrasa a instituição da terapêutica. Em países em vias de desenvolvimento a cultura está especialmente indicada para os casos suspeitos com baciloscopia negativa, retratamento e suspeitos de tuberculose multirresistente.

Com frequência, as amostras da Guiné-Bissau são enviadas para Portugal, Suíça ou outros países europeus, para a realização da cultura, pela dificuldade em reunir condições laboratoriais tais como: meios de cultura e temperatura óptima (37°C) num período de tempo de incubação que pode prolongar-se para além dos 21 dias.

#### **1.6.4 Diagnóstico de Tuberculose na criança – biologia molecular:**

Os testes de amplificação dos ácidos nucleicos assim como as técnicas de imundiagnóstico têm ainda pouca aplicação em países de baixa renda pelo elevado custo associado aos *kits* das amostras, manutenção e dependência da electricidade. No entanto, recentemente, no laboratório nacional de referência de TB, foi introduzido o método molecular de detecção rápida de *M. tuberculosis* e de resistência à rifampicina, designado Gene Xpert MTB/RIF. Este método isola o material genético do bacilo e amplifica o genoma de ácido desoxirribonucleico (ADN), identificando resistência à rifampicina causada por mutações na polimerase do ácido ribonucleico (ARN) do *Mycobacterium*. Os resultados são obtidos em cerca de 90 minutos e fornecidos ao Hospital que o solicita em 48 horas, desde que exista um número de amostras suficientes que justifique a realização da análise. A maioria dos estudos realizados sobre esta técnica de biologia molecular descreve uma especificidade muito elevada no diagnóstico da TB pulmonar, mas com sensibilidade e especificidade inferiores para outras amostras biológicas. Tem sido divulgada esta forma de diagnóstico pelo facto de já estar disponível no laboratório nacional da GB, não necessitar de cuidados especiais na colheita de amostras e apresentar rapidez nos resultados e maior acuidade diagnóstica para casos em que a baciloscopia é persistentemente negativa ou em crianças.

### **1.6.5 Diagnóstico de Tuberculose na criança – radiografia torácica:**

Na criança, o diagnóstico de tuberculose pulmonar é efectuado pela conjugação de vários parâmetros, entre os quais radiológicos. Embora seja um recurso importante, a radiografia do tórax não confirma o diagnóstico de TB.

Em termos radiológicos os padrões mais comuns são: condensação pulmonar sem adenomegália hilar ou mediastinal e sem comprometimento pleural evidente; condensação pulmonar associada a aumento ganglionar hilar ou mediastinal (com engurgitamento hilar); condensação pulmonar associada a derrame pleural; adenomegalia hilar ou mediastinal; infiltrado pulmonar intersticial difuso, com lesões micronodulares disseminadas e cavitação (Sant’Anna CC, Carreira M, 2000). Numa casuística efectuada em Portugal entre 2000- 2007 os padrões radiológicos mais comuns foram: adenomegália hilar, condensação com ingurgitamento hilar seguido da condensação (Leite A et al, 2009)

A radiografia do tórax pode descrever infiltrados pulmonares de características homogéneas com adenomegalias como ocorre na tuberculose primária e condensações heterogéneas com cavitações como na tuberculose secundária. Nos doentes com infecção VIH avançada e menos de 200 Linf T CD4/mm<sup>3</sup> são comuns as apresentações radiológicas atípicas, condensações não localizadas no ápice, derrame pleural, idênticas a pneumonias por outras causas, o que condiciona atraso no diagnóstico e aumento da morbimortalidade (Kritski A, 2000). Nos doentes infectados por VIH considera-se que o grau de imunossupressão e o tempo de doença condiciona a apresentação radiográfica de tuberculose, ou seja, aqueles com função celular íntegra terão padrões radiográficos semelhantes às do indivíduo não infectado (Bombarda S et al, 2001). Entre 10-30% dos doentes infectados por VIH com imunidade celular comprometida apresentam radiografias normais ou semelhantes aos encontrados na forma primária (derrame pleura, adenomegália hilar) ou ainda condensações sem comprometimento pleural hilar ou padrão miliar, sendo rara a apresentação com cavitação (Greemberg SD et al, 1994).

### **1.6.6 Diagnóstico de Tuberculose na criança – teste VIH:**

A realização do teste VIH é pertinente em países com elevada prevalência de VIH na população geral, como a GB. O impacto de VIH no diagnóstico de TB na criança é importante pela maior dificuldade na identificação da tuberculose nesta

população imunodeprimida, mas também pela existência de outros agentes etiológicos que fazem diagnóstico diferencial (*Pneumocystis jirovecii*, Pneumonia linfocítica, Sarcoma de Kaposi, entre outras doenças bacterianas, fúngicas e parasitárias) e pela instituição da terapêutica, que determina “timings” e precauções específicas. A instituição de terapêutica anti-retroviral precoce (nas primeiras 2-4 semanas após início de antibacilares) tem sido um tópico amplamente discutido e com uma orientação progressivamente mais atempada nos últimos anos. Considera-se actualmente que um indivíduo com imunodepressão grave não deverá esperar para iniciar tratamento para a infecção VIH após termino de antibacilares, mas antes que a instituição precoce da TARV otimiza a recuperação da infecção pulmonar provocada pela TB (Harries AD et al, 2001).

### **1.6.7 Diagnóstico de Tuberculose na criança – Tabelas de pontuação:**

Nas crianças a suspeita de tuberculose pulmonar é colocada quando existe um contacto domiciliário activo, quando existem sinais de malnutrição, quando há infecção por VIH/SIDA, associado a história de perda ponderal, febre inexplicada (se persistir há mais de duas semanas) e/ou tosse crónica (mais de 30 dias).

A utilização de quadros de diagnóstico ou de tabelas de pontuação pode ser útil no diagnóstico de TB, principalmente em casos de dúvida e em contextos socioeconómicos desfavorecidos em que técnicas de diagnóstico mais sofisticadas não estão disponíveis.

Carreira e Sant’Anna (2000) realizaram um estudo comparativo de crianças com suspeita de TB, baseado em tabelas com sistemas de critérios: Kenneth Jones, OMS e Keith Edwards, tendo verificado maior sensibilidade (84%) e especificidade (97%), com acuidade de 100% dos critérios de K. Edwards. Mas existem outras tabelas de pontuação (orientadoras), tal como a de Sant’Anna, utilizada e recomendada pelo ministério da saúde brasileiro, que se baseia em critérios clínico-radiológicos, epidemiológicos, prova tuberculínica e estado nutricional da criança, verificando-se para o melhor ponto de corte para o diagnóstico de TB uma sensibilidade de 99,9% e especificidade de 86,5% (Sant’Anna *et al.*, 2003).

O PNLT (Plano Nacional de Luta Contra a Tuberculose) na GB apresenta as tabelas de Keith Edwards e de Sant’Anna como as duas opções auxiliares para o diagnóstico com destaque para a primeira pela sua aplicabilidade e porque a sua

pontuação não depende de forma tão significativa da prova tuberculínica e do estado nutricional da criança.

### Secção A

Anamnese	0	1	3	pontuação
<b>Antecedentes familiares de TB</b>	Nenhum	Exposição não confirmada	Exposição confirmada	
<b>Sintomas respiratórios</b>	Menos de 2 semanas	2-4 semanas	Mais de 4 semanas	
<b>Estado nutricional</b>	Normal	Desnutrição moderada	Desnutrição Severa	
<b>Peso/altura</b>				
				Total A

**Tabela 3: Tabela de Keith Edwards (Secção A)**

Secção B	Pontuação
Teste de Tuberculina (Mantoux) > 10 mm	3
Malnutrição sem recuperação após 4 semanas de apoio nutricional	3
Febre de natureza desconhecida	2
Gânglios aumentados, indolores (pescoço, axilas e regiões inguinais)	3
Deformação da coluna vertebral (Mal de Pott)	4
Edema à volta das articulações (tornozelos..) ou fístulas	3
Tumoração abdominal ou ascite	3
SNC mudança de comportamento (convulsões ou coma)	3
Rx do torax anormal	2
<b>Total B</b>	

**Tabela 4: Tabela de Keith Edwards (Pontos: Total Secção A+B  $\geq 7$  tratar como tuberculose)**

### **1.6.8 Diagnóstico de Tuberculose na criança infectada e não infectada por VIH – achados clínicos, radiológicos e microbiológicos:**

Em 2006, a OMS publicou o *Guidance for National Tuberculosis Programmes on the Management of Childhood Tuberculosis in Children*, que resulta de um consenso entre várias entidades: Associação de Pediatria Internacional, União Internacional Contra a Tuberculose, Organização Mundial da Saúde, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), United States Agency for International Development (USAID) e outras. Este guia propõe uma conduta no combate à tuberculose infantil, integrada nos protocolos nacionais de cada país e destaca a importância dos seguintes critérios clínicos, radiológicos e epidemiológicos para o diagnóstico: história clínica cuidadosa, incluindo história de contacto e sintomas sugestivos de TB, exame físico, com a avaliação do estado nutricional, prova tuberculínica, exame bacteriológico de expectoração ou outros líquidos biológicos e Teste VIH (em regiões de elevada incidência). Os factores de risco para TB apresentados pela OMS são: contacto intradomiciliar com doente bacilífero, idade inferior a cinco anos, infecção por VIH e desnutrição (Sant'Anna, 2007).

O diagnóstico de TB em idade pediátrica será efectuado sempre com base num elevado índice de suspeição, uma história clínica detalhada com averiguação de contacto com um adulto com diagnóstico de TB ou tosse prolongada e exame físico completo associado a exames complementares específicos.

Alguns estudos têm sido efectuados em crianças com tuberculose infectadas por VIH e não infectadas, em países de baixa renda, no sentido de perceber se existem diferenças clínicas e radiológicas significativas entre estas duas populações.

Estima-se que uma criança com VIH apresente um risco seis vezes superior ao de uma criança sem VIH para adquirir tuberculose. Um estudo efectuado na África do Sul em 169 crianças com tuberculose, nas quais VIH foi testado em 161, a prevalência da infecção foi de 42,2% (Madhi SA, 2000). O diagnóstico foi efectuado com base em critérios clínicos, radiológicos e microbiológicos (teste da auramina e cultura), verificando-se que a maioria das crianças tinham menos de 24 meses, o que é compatível com outros estudos (<5 anos). Observou-se, também, que excluindo os sinais clínicos comuns às crianças com tuberculose e às infectadas por VIH, não existiam diferenças clínicas entre as infectadas e não infectadas. Um outro aspecto interessante descrito no estudo é o facto da baixa prevalência da escara da BCG nas

crianças infectadas por VIH poder reflectir a fraca resposta imunitária à vacinação ao nascimento. Outros estudos não mostraram alterações relacionadas com este aspecto (Madhi SA, 2000).

Num estudo efectuado no Peru entre Janeiro e Dezembro de 2000, com 47 crianças infectadas por VIH, com e sem tuberculose, os sintomas respiratórios foram os mais frequentes e a febre (83%) e a diarreia (55%) os sinais com maior incidência. Cinquenta e sete por cento apresentavam uma altura para a idade inferior a dois desvio-padrão (DP) e 34% um peso para a idade inferior a dois DP (Maria E, 2006). Deste grupo embora a maioria das crianças apresentasse clínica respiratória sugestiva de tuberculose, apenas em 17% (8/47) foi confirmado o diagnóstico: em três o diagnóstico foi efectuado por PCR, duas por cultura e três por ambos os métodos. Em nenhum dos casos o teste da auramina foi positivo. Nesta população de crianças não existiam diferenças significativas em termos de idade, género e CD4 entre as crianças VIH com e sem tuberculose. Para as crianças que apresentaram perda de peso este facto foi mais demorado nas crianças com tuberculose (duas, quatro semanas) em comparação com as sem tuberculose (duas semanas). Obteve-se uma associação estatisticamente significativa entre a perda de peso e a tuberculose, sendo considerada a perda de peso por duas semanas ou mais um factor de risco para tuberculose nesta população. As crianças com tuberculose encontravam-se entre os estádios B2 a C3 segundo a classificação do CDC (Maria E, 2006).

Tal como outros, este estudo realça a dificuldade do diagnóstico de tuberculose nesta população, na qual os resultados das culturas dos vários líquidos orgânicos apresentam, frequentemente, resultados falsos negativos. Embora os clínicos recorram a *scores* que incluem o teste de sensibilidade à tuberculina, “achados” clínicos, alterações na radiografia do tórax, história de contactos e resposta à terapêutica, frequentemente os únicos disponíveis em países de baixa renda, apresentam limitações e por vezes não identificam tuberculose activa nas crianças com infecção por VIH.

Os autores recomendam que toda a criança com clínica respiratória deve ser rastreada para tuberculose pulmonar, principalmente se houver uma história de perda de peso (valor clínico preditivo para tuberculose).

Num estudo retrospectivo efectuado na Nigéria (Okechukwu A, 2011), com 210 crianças infectadas por VIH, o diagnóstico de tuberculose foi efectuado com base em critérios clínicos e radiológicos e microbiológicos. Neste estudo, 19,5% das crianças apresentavam co-infecção VIH/Tuberculose, valor comparável ao apresentado

anteriormente e a outro efectuado na Nigéria e em outros países da África Subsariana (Madhi SA, 2000). A associação com perda de peso severa e tuberculose foi também evidenciada neste estudo. As crianças co-infectadas apresentavam-se todas no estágio 3 e 4 da OMS, no entanto a associação dos valores de Linf T CD4 (imunodepressão severa) com o desenvolvimento de tuberculose não é defendida por todos os co-autores deste estudo.

Estima-se que nos países em vias de desenvolvimento, cerca de 80% das crianças co-infectadas VIH/TB sejam tratadas de forma presuntiva, uma vez que se considera que a resposta à terapêutica justifica tal atitude; no entanto, a emergência de resistência à tuberculose pode questionar iniciar a terapêutica presuntiva.

A implementação de um protocolo de TB na Guiné-Bissau e a formação dos profissionais para a sua aplicação será com certeza uma mais-valia para a existência de um adequado controlo epidemiológico, diagnóstico precoce, diminuição da transmissibilidade e instituição de terapêutica. O diagnóstico de tuberculose na criança na GB continua esquecido? Quais os critérios utilizados para esse diagnóstico? As crianças da mesma habitação são rastreadas quando há um adulto bacilífero no mesmo espaço? Os meios complementares de diagnóstico estão disponíveis nos hospitais de referência para TB? E são feitos por rotina? Dada a impossibilidade de um trabalho que reunisse os dados de todo o país, propomo-nos estudar retrospectiva e prospectivamente as crianças do Hospital de Cumura com diagnóstico de TB nos últimos três anos.

O Hospital de Cumura é um hospital situado a poucos quilómetros de Bissau, onde são assistidos doentes com VIH, Tuberculose, Lepra, Malnutrição. Apresenta uma ala pediátrica, próxima à ala de saúde materno-infantil e uma ala para adultos (dividida em 2 secções: doentes bacilíferos e não bacilíferos). O internamento de pediatria apresenta um quarto com 4 camas para crianças com tuberculose: formas extra-pulmonares e pulmonares, 1 quarto com 10 camas para doentes com VIH e suas comorbilidades, infecções respiratórias, diarreia, síndrome nefrótica (entre outras) e 5 camas para crianças com desnutrição grave. A visita médica ao internamento é feita diariamente (7 dias/semana) no período da manhã. Dois dias por semana são realizadas consultas de pediatria geral e 1 vez/semana consulta de imunodeficiência. O serviço de pediatria trabalha em conjunto com a maternidade (1ª consulta do Recém-nascido), com os serviços de imagiologia e com o laboratório.

## 2. OBJECTIVOS DO ESTUDO:

### 2.1 Objectivo Geral:

Descrever as diferenças na apresentação clínica, radiológica e laboratorial da tuberculose pulmonar na criança, na Guiné-Bissau, em função da presença de infecção por VIH.

### 2.2 Objectivos Específicos:

Pretende-se com este estudo:

1) Identificar os critérios clínicos, laboratoriais e radiológicos para diagnóstico de tuberculose nas crianças tratadas para esta patologia no Hospital de Cumura entre 2011 e 2013.

2) Efectuar o diagnóstico de tuberculose pulmonar com base em critérios clínicos, radiológicos, laboratoriais e Prova de Mantoux em crianças e adolescentes com idade entre os seis meses e os 17 anos admitidos no Hospital de Cumura.

3) Identificar os padrões radiológicos de tuberculose: **condensação pulmonar sem adenomegalia hilar ou mediastinal** e sem comprometimento pleural evidente; **condensação pulmonar associada a aumento ganglionar hilar ou mediastinal** (com engurgitamento hilar), **condensação pulmonar associada a derrame pleural**; **adenomegalia hilar ou mediastinal**; **infiltrado pulmonar intersticial difuso** (com lesões micronodulares disseminadas) e **cavitação** nos dois grupos de crianças. Determinar a **prevalência da infecção por VIH** nas crianças com o diagnóstico de tuberculose pulmonar.

4) Comparar com estudos anteriores efectuados em países de baixa renda e com os dados oficiais existentes na Guiné Bissau.

Contribuir para a caracterização da população infantil com tuberculose pulmonar na Guiné Bissau, aumentar a efectividade diagnóstica e propor estratégias de intervenção.



### **3. HIPÓTESES DO ESTUDO**

Para atingir os objectivos referidos, formularam-se as seguintes hipóteses estatísticas de investigação:

#### **Hipótese 1**

A prevalência de crianças com tuberculose infectadas por VIH na população estudada está de acordo com os dados existentes no país.

#### **Hipótese 2**

Há diferença estaticamente significativa relativamente aos critérios clínicos (tosse >1 mês, febre, perda peso, sudorese nocturna, não resposta à antibioterapia prévia) entre as crianças com tuberculose infectadas por VIH e não VIH.

#### **Hipótese 3**

Há diferença significativa relativamente ao padrão radiológico característico de tuberculose entre as crianças infectadas por VIH e as que não são infectadas.

#### **Hipótese 4**

Há diferença significativa a nível do exame objectivo (estado nutricional, coloração das mucosas, adenomegalias) entre as crianças com TB e VIH e as que não são infectadas por VIH.

#### **Hipótese 5**

Há diferença significativa relativamente aos parâmetros analíticos entre as crianças com TB e VIH e as que não são infectadas por VIH.

#### **Hipótese 6**

Há diferença significativa relativamente à melhoria clínica e radiológica após dois meses de terapêutica antibacilar entre as crianças com TB e VIH e as que não são infectadas por VIH.

## **4. MATERIAL E METODOLOGIA DO ESTUDO**

### **4.1 Tipo de estudo**

Este estudo é um estudo descritivo, analítico, realizado de forma retrospectiva e prospectiva. Foram analisados e colhidos os dados de crianças com diagnóstico de tuberculose entre Janeiro de 2011 e Dezembro de 2013 (as que já terminaram tratamento e as que estavam em tratamento à data da colheita dos dados) e as crianças com diagnóstico de tuberculose estabelecido pelos médicos da enfermaria de pediatria do Hospital de Cumura entre Janeiro e Abril de 2014.

### **4.2 População do estudo e amostra**

#### **Técnica de amostragem**

A técnica de amostragem aplicada neste estudo designa-se por sequencial, uma vez que todas as crianças e adolescentes (seis meses - 17 anos) com tuberculose pulmonar observados no Hospital de Cumura a partir de Janeiro de 2011 (até Dezembro de 2013) estavam elegíveis para participar no estudo e os novos casos admitidos serão convidados a participar no mesmo.

#### **Crítérios de inclusão e exclusão:**

Crianças entre os seis meses e os 17 anos, residentes na Guiné Bissau observadas no Hospital de Cumura com o diagnóstico de tuberculose, entre Janeiro de 2011 e Abril de 2014. Como critérios de exclusão foram consideradas as crianças que não cumpriram a fase intensiva (dois meses) da terapêutica sem causa médica aparente (não adesão).

Para a consulta de processos clínicos e colheita de dados para o estudo prospectivo foi pedida autorização à administração do Hospital de Cumura.

### 4.3 Desenho do estudo

Realizou-se um estudo observacional, com um componente analítico, com o objectivo de identificar os critérios clínicos e radiológicos entre a população infantil com tuberculose pulmonar infectadas por VIH *versus* não infectadas.

Desta forma, foram incluídas no estudo as crianças entre os 6 meses e os 17 anos com provável tuberculose pulmonar e efectuada a avaliação clínica, radiológica e laboratorial que contribuíram para o diagnóstico.

Verificou-se quais das seguintes **variáveis clínicas** foram utilizadas para efectuar o diagnóstico de tuberculose pulmonar (TB) e utilizaram-se essas mesmas variáveis para a identificação dos novos casos de TB.

- a) História de tosse crónica (mais de 30 dias) com ou sem pieira.
- b) Febre inexplicada, especialmente se persistir mais de duas semanas.
- c) História de contacto com um adulto com diagnóstico provável ou definitivo de tuberculose pulmonar ou com tosse crónica.
- d) Prova cutânea com tuberculina (PPD): Mantoux: 5-10mm: duvidoso; Mantoux >10mm: positivo).
- e) Identificação de bacilos ácido álcool resistentes na expectoração/suco gástrico.
- f) História de suores nocturnos com mais de um mês de evolução.
- g) Não resposta aos antibióticos convencionais.
- h) Perda ponderal inexplicada.

E **variáveis radiológicas**- alterações na radiografia do Tórax:

- i) adenomegalias mediastinais/hilares;
- j) condensação (sem atingimento pleural ou ganglionar);
- k) condensação com ingurgitamento hilar;
- l) infiltrado micronodular difuso;
- m) derrame pleural (associado a condensação);
- n) cavitação.

**Exame objectivo** à data do diagnóstico e aos dois meses, utilizando os seguintes parâmetros para avaliação dos novos casos também:

- estado nutricional (peso, altura, perímetro braquial)

- exame da pele e mucosa;
- adenomegalias;
- auscultação pulmonar;
- percussão pulmonar;
- saturação periférica de oxigénio;
- exame abdominal: auscultação, palpação.

Os **Parâmetros Analíticos** à data do diagnóstico:

- hemograma com leucograma, VS;
- Aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase;
- Linfócitos TCD4;
- Teste para VIH.

Avaliação aos **2 meses** baseada (retrospectivo e prospectivo) em:

- melhoria do estado clínico geral;
- resolução ou melhoria radiológica;
- melhoria da coloração cutâneo-mucosa;
- melhoria da auscultação pulmonar.

#### **4.4 Instrumentos utilizados para a colheita de dados**

Para o estudo proposto foram necessários os seguintes instrumentos:

- aparelho para avaliação de parâmetros vitais:** termómetro, saturímetro;
- determinação do peso:** balança;
- realização da prova tuberculínica:** derivado de proteína purificada (0,1mL de PPD).
- determinação laboratorial:** hemograma com leucograma, bioquímica (AST, ALT, VS), teste VIH e subpopulações linfocitárias (Linfócitos TCD4 – valor absoluto e percentagem). Realizada no grupo de crianças com infecção por VIH.

#### 4.5 Tratamento estatístico dos dados

Utilizaram-se técnicas de análise exploratória univariada e multivariada com recurso a folha de cálculo em Excel e *software* estatístico para SPSS 18.

Os resultados obtidos são apresentados sob a forma de tabelas, gráficos e quadros, utilizando a estatística descritiva e a análise inferencial.

Na análise exploratória univariada foram calculadas estatísticas (média, moda, mediana, desvio padrão e variância) que permitirão caracterizar o desempenho dos grupos em estudo: crianças com tuberculose infectadas por VIH *versus* não infectadas.

A análise exploratória multivariada foi realizada recorrendo aos testes do Qui-Quadrado e ao Teste T de Student.

Para avaliar a natureza e intensidade de relação entre as variáveis foram calculados:

- O Coeficiente de Correlação Linear de Pearson ( $\rho$ ) para as variáveis quantitativas (valores das subpopulações linfocitárias).
- O Coeficiente de ordem de Spearman para correlação entre uma variável quantitativa (valores das subpopulações linfocitárias) e uma qualitativa, medida em escala ordinal (padrões radiográficos, perda de peso, outros aspectos clínicos).
- A Regressão multivariada para analisar a relação entre as variáveis independentes e as variáveis dependentes.

Este cálculo será realizado recorrendo ao *software* estatístico ANOVA.

Para todos testes, um p-value inferior a 0,05 será considerado estatisticamente significativo.

#### 4.6 Implicações éticas e legais

O estudo foi submetido à consideração da Comissão de Ética do Instituto de Higiene e Medicina Tropical e ao Instituto Nacional de Saúde Pública da Guiné-Bissau, tendo sido aprovado por ambos.

Todas as pesquisas que incluem dados relativos a seres humanos devem ser aprovadas em conselho de revisão institucional ou órgão equivalente. Foi solicitada a assinatura/impressão digital/explicação em língua local do consentimento informado aos cuidadores das crianças com o diagnóstico de novo de tuberculose antes da participação das mesmas no estudo. A participação foi voluntária e com possibilidade de desistência a qualquer momento no decorrer do estudo. Os cuidadores das crianças

foram informados dos objectivos do mesmo e sobre a forma como se iria processar a colheita de dados, tendo acesso aos resultados e garantindo-se a confidencialidade e o anonimato. Não existiram conflitos de interesses.

Foram respeitadas todas as normas do protocolo de Helsínquia aquando da realização deste trabalho (World Medical Association, 2008).

## 5. RESULTADOS

### 5.1 Resultados da consulta de processos entre Janeiro de 2011 a Dezembro de 2013 (doentes que já completaram tratamento)

#### 5.1.1 Aspectos socio-demográficos

Neste estudo, efectuado no Hospital de Cumura, foram consultados 103 processos de crianças e adolescentes (seis meses -17 anos) com o diagnóstico de tuberculose, admitidas entre Janeiro de 2011 e Dezembro de 2013. Foram excluídas desta amostra crianças cujos processos não respondiam/especificavam os critérios clínicos, radiológicos e /ou bacteriológicos para o diagnóstico de tuberculose e aqueles que haviam abandonado terapêutica sem justificação (de ordem clínica ou económico-social). Da amostra em estudo (n= 103), 93 crianças (90,3%) foram reavaliadas após a fase de tratamento intensivo (i.e. após os primeiros dois meses de tratamento). Das crianças que integraram o estudo na fase inicial, não foram reavaliadas após os dois meses de terapêutica seis (5,81%) por abandono antes do término da fase intensiva (interrupção por causas médicas e/ou económicas), três por óbito (2,92%) e uma (0,97%) por transferência para seguimento noutra local.

Das 103 crianças seleccionadas, 62,1% eram do sexo masculino; 29,4% (30) estavam infectadas por VIH (VIH1 e VIH 1+2). A idade média da amostra (n=103) foi 7,06 anos, enquanto a das crianças infectadas por VIH foi menor: 6,77 anos.

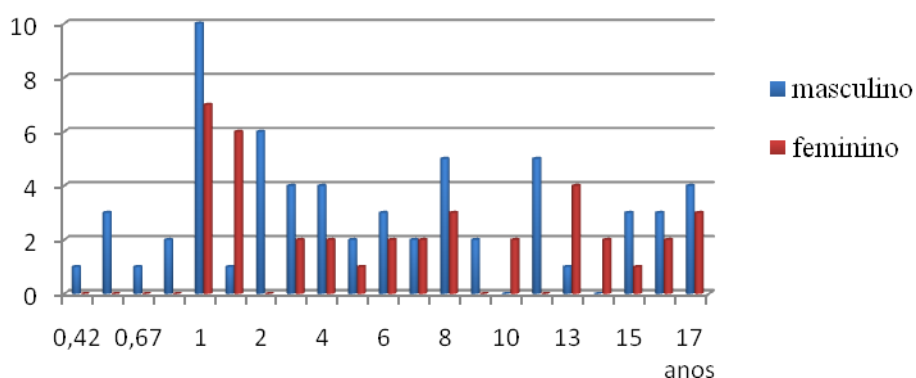
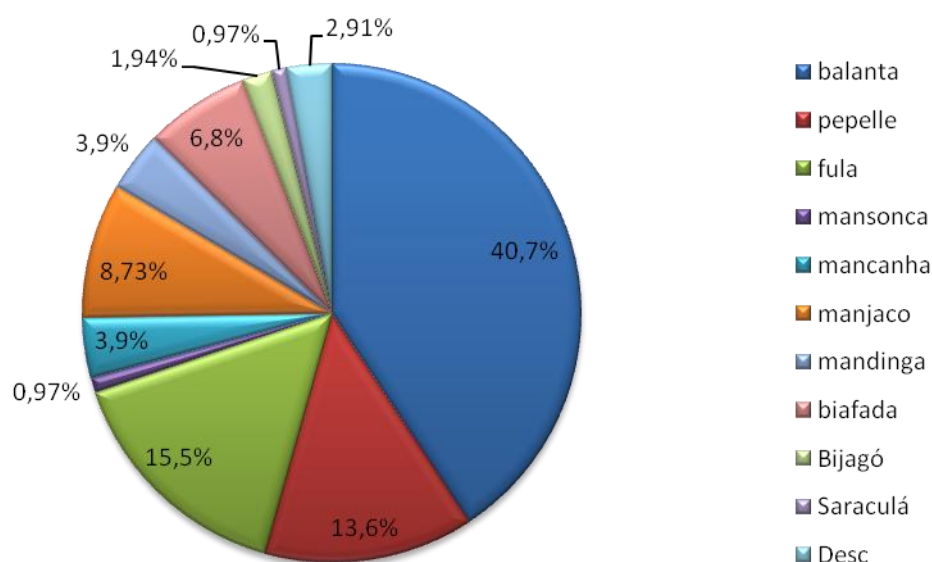


Gráfico 1 – Distribuição de crianças por faixa etária, por género.

Serologia	n	Idade (anos)			Género	
		x	Min.	Máx.	Masc	Fem
Infectadas por VIH	30	6,77	1	17	19	11
Não infectadas por VIH	72	7,29	0,5	17	45	27
Desconhecido	1	-	-	-	0	1

**Tabela 6 – Distribuição por serologia para VIH reactiva ou não –idade e género.**

A população estudada foi caracterizada também no que diz respeito à etnia, verificando-se que a etnia mais frequente é: balanta (40,7%), seguida de fula (15,5%) e pepelle (13,6%), enquanto etnias como: mancanha, mansonca, bijagó, saraculá se verificou tiveram menos representatividade. Estes resultados são compatíveis com os dados existentes a nível nacional e na região geográfica do Hospital de Cumura.



**Gráfico 2 – Distribuição das crianças por etnias da amostra.**



### 5.1.2 Critérios clínicos e comparação de variáveis entre crianças com Tuberculose infectadas por VIH e não infectadas.

Foi realizado teste rápido para VIH em todas as crianças da amostra apresentada ( $n = 103$ ) e os resultados foram os seguintes: 72 (70,6%) crianças não infectadas por VIH e 30 (29,4%) crianças infectadas; 1 resultado desconhecido. A percentagem de crianças com tuberculose infectadas com VIH foi significativamente inferior (Pearson Chi Square -  $p < 0,001$ ) à percentagem de crianças com tuberculose não infectadas com o VIH.

		Frequência	Percentagem
VIH	Negativo	72	70,6
	<b>Positivo</b>	<b>30</b>	<b>29,4</b>
	Total	102	100,0
		<b>VIH</b>	
		<b>Chi-Square</b>	<b>17,294<sup>a</sup></b>
		<b>Diferencial (df)</b>	<b>1</b>
		<b>p-valor</b>	<b>,000</b>

Tabela 7 – Distribuição por serologia para VIH reactiva ou não

### TOSSE

Na amostra apresentada verificou-se que 86 crianças (83,5%) apresentaram tosse, 9 (7,8%) não apresentaram e em 9 (8,7%) esse sinal era desconhecido. Ao comparar-se o tempo de tosse entre as crianças com tuberculose infectadas por VIH e não infectadas, verificou-se que 63% das crianças infectadas por VIH apresentavam tosse há mais de 30 dias, em comparação com 54,2% das crianças não infectadas VIH. Comparando estes dois grupos verificou-se que a mediana do número de meses a apresentarem tosse foi de 1 para ambos os grupos (infectadas VIH: Mediana: 1,0;  $P_{25}=1,0$ ;  $P_{75}=2,0$ ; Não infectadas VIH: 1,0  $P_{25}=0,5$ ;  $P_{75}=2,0$ )

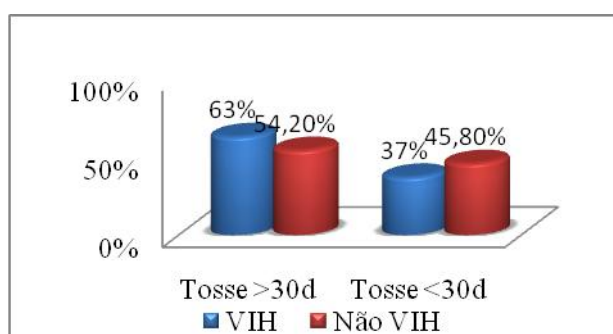


Gráfico 3 – Crianças com Tosse >30 dias - VIH vs não VIH

## FEBRE

Relativamente ao critério febre com mais de duas semanas de evolução, verificou-se que 79 crianças (76,7%) apresentaram febre e 24 (23,3%) não. Ao comparar o grupo de crianças VIH *versus* não VIH verificou-se que 87% das crianças infectadas por VIH apresentaram mais de duas semanas *versus* 73% das crianças não VIH. Esta diferença não foi estatisticamente significativa (*Pearson Chi-Square*,  $p=0,117$ ).

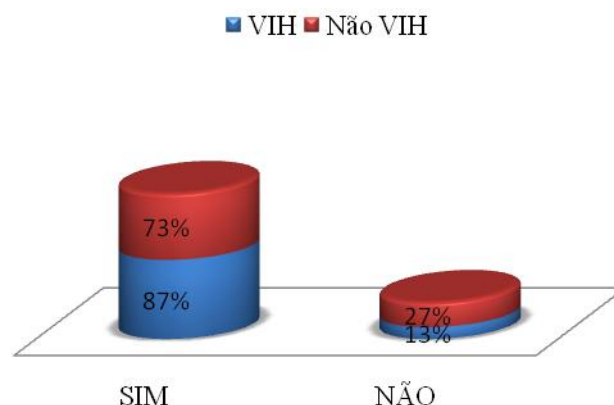


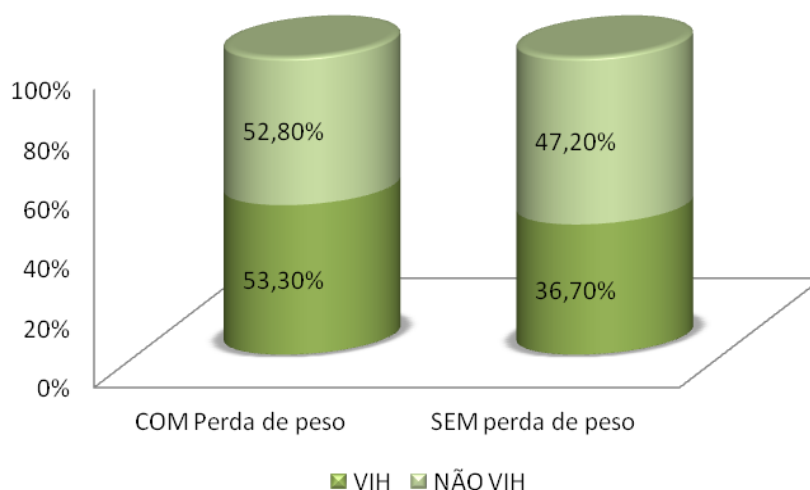
Gráfico 4 – Crianças com Febre > 2 semanas - diferença entre VIH vs não VIH

## HISTÓRIA DE CONTACTO

Um dos parâmetros avaliados foi a existência de contacto prévio com um adulto com história de tuberculose ou tosse prolongada. Em 29,1% das crianças havia história de contacto, em 44,6% não havia e em 26,3% os familiares não sabiam. Nas crianças VIH 13,3% tinham história de contacto prévio, 16,7% não sabiam; nas não infectadas em 30,5% desconheciam contacto e em 36,1% havia contacto com indivíduo com TB.

## PERDA DE PESO

Verificou-se que 55,3% das crianças da amostra global apresentaram perda peso. Comparando os dois grupos em estudo: 53,3% (19) das crianças VIH apresentaram perda de peso, proporção superior às crianças não infectadas: 52,8% (38), contudo não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas (*Pearson Chi-Square*,  $p=0,328$ ).



**Gráfico 5 – Crianças com Perda de Peso - diferença entre VIH vs não VIH**

### SUDORESE NOCTURNA

A sudorese nocturna esteve presente em 59,2% das crianças da amostra, ausente em 38,8% e desconhecia-se se existia em 2%. Comparando os 2 grupos do estudo verificou-se que 60% das crianças em cada um dos grupos apresentou esta sintomatologia, e portanto não se objectivou diferença estatística (tabela 8).

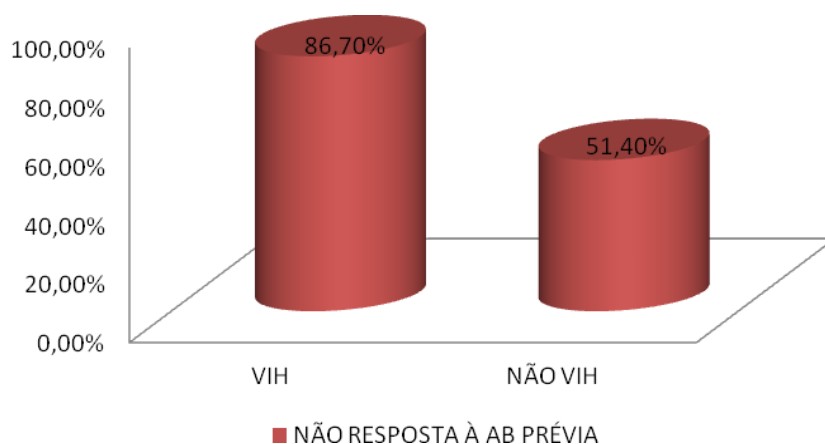
		VIH	
		Negativo	Positivo
S. NOCTURNOS >1M	Não	28 40,0%	12 40,0%
	Sim	42 60,0%	18 60,0%
Total		70 100,0%	30 100,0%

	Valor	df	Valor de <i>p</i>
<b>Pearson Chi-Square</b>	<b>,000<sup>a</sup></b>	<b>1</b>	<b>1,000</b>
Correcção continuidade	,000	1	1,000
Razão de Probabilidades	,000	1	1,000

**Tabela 8 – Diferenças na sudorese nocturna entre crianças infectadas por VIH vs não infectadas.**

## NÃO RESPOSTA À ANTIBIOTERAPIA PRÉVIA

A proporção de crianças que apresentaram “não resposta à antibioterapia prévia” foi de 61,2% (63). No grupo de crianças infectadas por VIH: 86,7% (26) não responderam a antibióticos utilizados antes do diagnóstico de tuberculose; no grupo das crianças não infectadas esta proporção foi menor: 51,4% (36). Há diferenças estatisticamente significativas entre as crianças VIH e não VIH na “não resposta à antibioterapia prévia” (86,7% vs 51,4%) - Pearson Chi-Square ( $p=0,001$ ).



**Gráfico 6 – “Não resposta à antibioterapia prévia” - diferença entre VIH vs não VIH**

## EXPECTORAÇÃO

O exame bacteriológico, nomeadamente a baciloscopia de amostras de expectoração e suco gástrico é realizada por sistema no Hospital de Cumura a todos os doentes com suspeita de tuberculose, sendo mais difícil a obtenção da amostra de expectoração em crianças, com menos de cinco anos. Da amostra em estudo foi identificado o bacilo em 24,3% (25) das crianças. No grupo de crianças VIH, isolou-se em 30% (9) e no grupo das não infectadas em 22,2% (16).

A mediana de idade das crianças infectadas por VIH com baciloscopia positiva foi 12 anos, valor inferior à das não infectadas: 16 anos (na tabela 9). Neste último

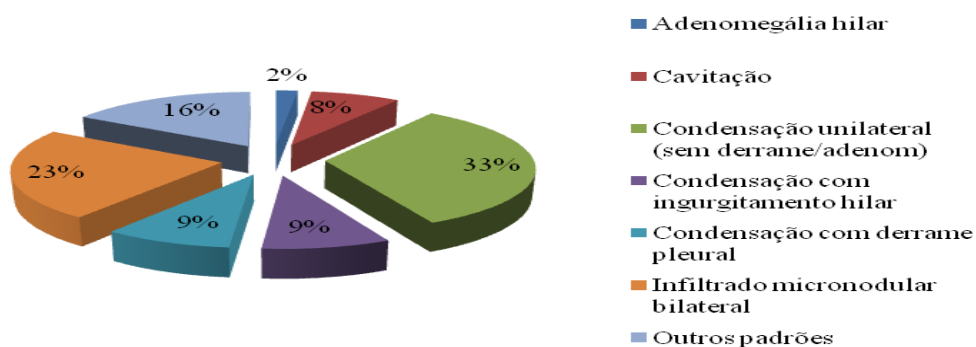
grupo, embora a idade mínima seja 1 ano, 75% (12) das crianças apresenta idade igual ou superior a 13 anos.

	Baciloscopia			Idade (anos)		
	n	positiva	negativa	Mín.	Máx.	Mediana
Infectadas por VIH	30	9 (30%)	21 (70%)	5	17	12
Não infectadas por VIH	72	16 (22,2%)	56 (77,8%)	1	17	16

**Tabela 9 – Resultados da expectoração nas crianças infectadas por VIH vs não infectadas.**

### PADRÕES RADIOLÓGICOS:

O gráfico 6 ilustra os padrões radiológicos da amostra, observando-se que o mais comum foi a condensação unilateral sem comprometimento pleural ou ganglionar (33%), seguido do infiltrado micronodular bilateral (23%) e da condensação com ingurgitamento hilar e da condensação com derrame pleural (9% cada), da cavitação (8%) e por fim da adenomegália hilar (2%). Os outros padrões radiológicos não especificados (16%) não são considerados característicos de tuberculose, por exemplo: infiltrado intersticial, infiltrado micronodular unilateral, condensação bilateral.



**Gráfico 7 – Padrões radiológicos na amostra em estudo.**

**a) Cavitação**

Foram comparados os grupos de crianças :VIH *versus* não VIH relativamente à existência de cavitação. Nas crianças infectadas por VIH apenas uma (3,3%) apresentava um padrão radiológico compatível com cavitação, enquanto no grupo das não infectadas 7 (9,7%) apresentavam cavitação. Não se encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os 2 grupos (tal como se verifica na tabela).

			VIH		Total
			Negativo	Positivo	
Cavitação?	Não	Número	65	29	94
		% com VIH	90,3%	96,7%	92,2%
	Sim	Número	7	1	8
		% com VIH	9,7%	3,3%	7,8%
Total		Número	72	30	102
		% com VIH	100,0%	100,0%	100,0%

	Valor	df	Valor de <i>p</i>
Pearson Chi-Square	3,132 <sup>a</sup>	1	,077
Correlação de continuidade	1,795	1	,180
Razão de Probabilidades	5,088	1	,024

**Tabela 10 – Padrão de cavitação: crianças VIH *versus* não VIH.**

**b) Infiltrado micronodular:**

Nas crianças infectadas por VIH 7 (23,3%) apresentavam padrão radiológico compatível com infiltrado micronodular, proporção idêntica à das não infectadas: 16 (22,2%) (Pearson Chi-Square –  $p=0,903$ )

**c) Condensação unilateral**

			VIH		Total
			Negativo	Positivo	
Cond_Unilateral	Não	Count	50	18	68
		% within Vih	69,4%	60,0%	66,7%
	Sim	Count	22	12	34
		% within Vih	30,6%	40,0%	33,3%
Total		Count	72	30	102

	Valor	df	Valor de <i>p</i>
Pearson Chi-Square	0,850 <sup>a</sup>	1	,357
N	102		

**Tabela 11 – Padrão de condensação unilateral: crianças VIH versus não VIH.**

A condensação unilateral esteve presente como padrão radiológico em 40% crianças infectadas por VIH e em 30,6% das crianças não VIH. Existem diferenças entre os grupos com VIH e sem VIH, não sendo esta diferença estatisticamente significativa (40% VIH vs 30,6% não VIH;  $p = 0,357$ ).

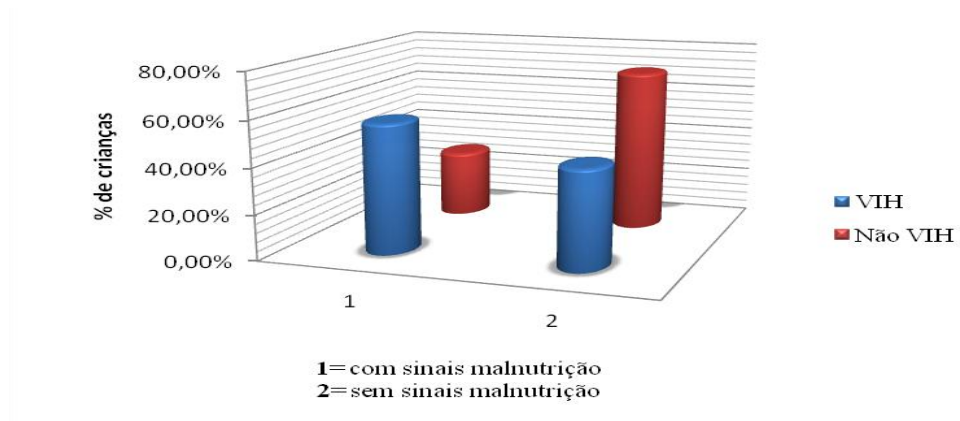
**d) Condensação peri-hilar**

Relativamente à condensação peri-hilar, presente em 3,3% (1) e 11,1% (9) crianças infectadas por VIH e não infectadas, respectivamente, não se verificou existirem diferença significativa estatisticamente (Pearson Chi-Square -  $p=0,207$ ).

## **AValiação Clínica**

**a) Sinais de Malnutrição**

A população em estudo foi avaliada clinicamente em relação a sinais de malnutrição, tendo-se verificado que mais de metade das crianças não apresentava sinais de malnutrição (62,7%). Relativamente aos grupos em estudo, 56,7% (16) das crianças infectadas por VIH apresentavam sinais de malnutrição, comparando com 29,2% das crianças não VIH. Há uma diferença significativa estatisticamente entre as crianças VIH e não VIH quanto há existência de malnutrição (Pearson Chi-Square -  $p=0,009$ ).



**Gráfico 8 – Sinais de malnutrição em crianças infectadas *versus* não infectadas VIH.**

**b) Coloração das mucosas**

Relativamente à coloração das mucosas na amostra, verificou-se que 80% apresentavam descoloração das mucosas; no grupo de crianças infectadas VIH as mucosas estavam descoradas em 96,7% (20). Tal como se pode observar pelos dados apresentados na tabela seguinte, as mucosas das crianças com VIH estavam significativamente mais descoradas que as não infetadas (96,7% vs 72,2% -  $p < 0,005$ )

		VIH		Total
		Negativo	Positivo	
Mucosas coradas e não coradas	Não Corada	52	29	81
		72,2%	96,7%	79,4%
	Corada	20	1	21
		27,8%	3,3%	20,6%
Total		72	30	102
		100,0%	100,0%	100,0%

	Valor	df	Valor de <i>p</i>
Pearson Chi-Square	7,739 <sup>a</sup>	1	,005
Correlação de continuidade	6,317	1	,012
Razão de probabilidade	9,874	1	,002

**Tabela 12 – Coloração das mucosas: crianças VIH *versus* não VIH.**



**c) Presença de adenomegalias**

A proporção de crianças com adenomegalias foi pequena na amostra estudada: 7,8% das crianças. Quando se comparam os 2 grupos do estudo não se observam diferenças significativas na presença de adenomegalias entre as crianças infectadas *versus* não infectadas por VIH (13,3% versus 5,6% - Pearson Chi-Square:  $p=0,183$ ).

**CRIANÇAS INFECTADAS POR VIH:**

Para o grupo de crianças infectadas por VIH foram colocadas algumas hipóteses que relacionam o seu estado clínico e radiológico com o seu *status* imunitário.

**a) As crianças VIH com melhor status imunitário têm maior probabilidade de manifestar febre?**

A mediana de percentagem de linfócitos T CD4 para os participantes que apresentavam febre há mais de duas semanas é superior (8,6 vs 5,7) embora não se tenham observado diferenças significativas (Mann-Whitney U, Wilcoxon W -  $p>0,05$ ).

		FEBRE >2S							
		Não				Sim			
LinfCD4 (%)	Mediana	P 25	P 75	N		Mediana	P 25	P 75	N
	5,7	0,6	17,0	3		8,6	3,3	20,7	25

**Tabela 13 – Crianças VIH com febre>2S – relação com status imunológico**

**b) As crianças VIH com melhor status imunitário têm maior probabilidade de manifestar sudorese nocturna?**

As percentagens medianas de linfócitos T CD4 são semelhantes nos grupos com e sem sudorese nocturna logo não se verificaram diferenças significativas (Mann-Whitney U, Wilcoxon W -  $p=0,745$ ).

Linf CD4 (%)	S. NOCTURNA >1M						
	Não				Sim		
	Mediana	P 25	P 75	N	Mediana	P 25	P 75
	6,3	5,0	16,2	12	10,4	1,5	29,6

Tabela 14 – Crianças VIH com Sud.nocturna&gt;1M– relação com status imunológico.

**c) As crianças VIH com melhor status imunitário têm maior evolução temporal da tosse (tosse há mais tempo)?**

Quem tem maior tempo de tosse apresenta pior percentagem de linfócitos T CD4 (correlação negativa de -0,211) embora não seja uma correlação estatisticamente significativa.

Correlações			
Spearman's rho	Linfócitos CD4 (%)	Quantos meses teve tosse	
		Coefficiente de correlação	-,211
		Sig. (2-tailed)	,312
		N	25

Tabela 15 – Crianças VIH com Tosse – relação com status imunológico.

**d) As crianças VIH com melhor status imunitário têm maior probabilidade de apresentar um infiltrado micronodular na Radiografia Tórax?**

A mediana da percentagem de linfócitos T CD4 foi superior no grupo que não apresentou infiltrado micronodular (16,2 vs 2,6), resultando num teste com diferenças estatisticamente significativas (Mann-Whitney U, Wilcoxon W -  $p=0,004$ ). Nesta amostra, as crianças com mediana de Percentagem de Linf. T CD4 mais elevada não apresentavam o padrão de infiltrado micronodular na radiografia de tórax.

L. TCD4 (%)	Infiltrado Micronodular							
	Não				Sim			
	Mediana	Percent 25	P 75	N	Mediana	Percent 25	P 75	N
	16,2	6,1	29,6	20	2,6	0,8	5,4	8

Tabela 16 – Crianças VIH com Infiltrado Micronodular– relação com status imunológico.

## CRITÉRIOS LABORATORIAIS:

### a) Diferenças nos valores de Hemoglobina (Hb) entre a criança VIH e não VIH.

As crianças infetadas por VIH apresentaram valores de Hb inferiores às crianças não infetadas, mas sem significado estatístico (7,9g/dL vs 8,8 g/dL) - Mann-Whitney U, Wilcoxon W –  $p=0,052$ .

	VIH							
	Negativo				Positivo			
	Mediana	P 25	P 75	N	Mediana	P 25	P 75	N
Hb g/dL	8,8	7,9	10,3	72	7,9	7,0	9,1	30

Tabela 17 – Valores de Hb nas crianças VIH e nas não infectadas.

### b) Diferenças nos valores de alanina aminotransferase (ALT) entre a criança VIH e não VIH.

No que diz respeito aos valores de ALT não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre os 2 grupos, ambos apresentam medianas de 21U/L (Mann-Whitney U, Wilcoxon W –  $p=0,858$ ).

**c) Diferenças nos valores de aspartato aminotransferase (AST) entre a criança VIH e não VIH.**

A mediana dos valores de AST no grupo de crianças infetadas por VIH é estatisticamente superior ao grupo das crianças não infetadas (48U/L vs 32U/L -  $p<0,001$ )

	VIH							
	Negativo				Positivo			
	Median	Percent 25	Percent 75	Valid N	Median	Percent 25	Percent 75	Valid N
AST(U/L)	32,0	25,0	45,0	45	48,0	30,0	80,0	29

**Tabela 18 – Valores de AST nas crianças VIH e nas não infectadas.**

**d) Diferenças na leucocitose entre crianças infectas por VIH e não VIH.**

Foi calculada a mediana dos valores de leucócitos para a idade, verificando-se que em ambos os grupos (VIH e não VIH) a mediana dos valores apresentados para os 3 grupos etários está dentro dos limites normais para a idade.

IDADE	Crianças infectadas por VIH		Crianças não infectadas por VIH		Valores Normais para a idade
	Nr de crianças	Mediana de Leuc ( $10^9/L$ )	Nr de crianças	Mediana de Leuc( $10^9/L$ )	
<b>0,5 – 1 ANO</b>	3 (10%)	<b>14</b>	20 (29%)	<b>16,4</b>	6,0 – 17,5
<b>2 – 9 ANOS</b>	19 (63,%)	<b>8,8</b>	29 (40%)	<b>12,8</b>	4,0 – 12,0
<b>10 – 17 ANOS</b>	8 (27%)	<b>5,7</b>	22 (30%)	<b>10,25</b>	4,0 – 10,5
			1Desc (1%)		

**Tabela 19 – Mediana dos valores de Leucócitos para a idade**

**e) Diferenças na velocidade de sedimentação entre crianças infectas por VIH e não VIH.**

Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos de crianças relativamente à velocidade de sedimentação (crianças VIH mediana: 101mms vs crianças não VIH: 102mms)

	VIH							
	Negativo				Positivo			
	Mediana	Percent 25	Percent 75	N	Mediana	Percent 25	Percent 75	N
<b>VS</b> (mms)	102,0	81,0	121,0	47	101,0	66,0	130,0	25

**Tabela 20 – Valores de VS nas crianças VIH e nas não infectadas**

## **AVALIAÇÃO AOS DOIS MESES**

**a) Diferenças no estado clínico entre crianças infectas por VIH e não VIH.**

98,5% das crianças não infetadas com VIH apresentou melhoria do estado clínico ao fim de dois meses, percentagem estatisticamente superior ao grupo das crianças infetadas com VIH: 89,3% (Pearson Chi-Square –  $p=0,043$ ).

**b) Estado clínico de crianças VIH depende dos Linf. T CD4 à data de diagnóstico de TB**

O estado clínico aos dois meses não se mostra dependente dos linfócitos T CD4 à data do diagnóstico de tuberculose (Odds-ratio – 0,985;  $p=0,619$ )

		Variáveis da equação						95% C.I.for EXP(B)	
		B	S.E.	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	Lower	Upper
1º	<b>Linf T CD4 %</b>	<b>-,015</b>	<b>,031</b>	<b>,247</b>	<b>1</b>	<b>,619</b>	<b>,985</b>	<b>,927</b>	<b>1,046</b>
Passo	Constante	2,345	,855	7,513	1	,006	10,431		

Tabela 21 – Estado clínico nas crianças VIH dependente de Linf T CD4

**c) Diferenças na melhoria radiológica entre crianças infectadas por VIH e não infectadas**

Após 2 meses de terapêutica anti-bacilar houve melhoria radiológica em 66,7% das crianças VIH e em 68,3% das não VIH, o que permite concluir que não se observaram diferenças estatisticamente significativas a nível radiológico (Pearson Chi-Square –  $p=0,878$ ).

**d) Diferenças na melhoria da coloração cutânea entre crianças infectadas por VIH e não infectadas**

Após dois meses de terapêutica 27,6% das crianças VIH apresentavam-se coradas e 36,6% das não infectadas VIH também; não se observaram diferenças significativas entre os dois grupos (Pearson Chi-Square –  $p=0,378$ ).

**e) Diferenças na melhoria da auscultação pulmonar entre crianças infectadas por VIH e não infectadas**

Existem diferenças significativas na melhoria da auscultação pulmonar entre os dois grupos, verificando-se que as crianças infectadas por VIH apresentam menor percentagem de melhoria em comparação com o grupo não infetado: 64,3% vs 97,0% (Pearson Chi-Square –  $p<0,001$ ).

## 5.2 Resultados da consulta de processos de crianças que estavam em tratamento (diagnóstico prévio a Janeiro de 2014, não incluídas no estudo retrospectivo)

À data do início do estudo existiam nove crianças em tratamento de tuberculose no Hospital de Cumura. Essa amostra foi avaliada quanto aos parâmetros demográficos, clínicos e radiológicos apresentados anteriormente.

### Aspectos demográficos (n = 9)

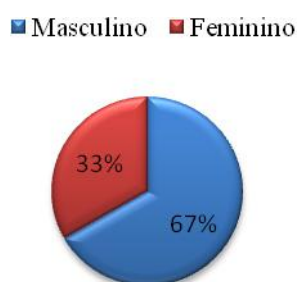


Gráfico 9 – Distribuição por género do grupo de crianças em tratamento

Média de idades = 3,38 anos (Máx 13anos; Mín 5M)

Etnias: Balanta: 7; Fula: 2

Infecção VIH: 3 (33%)

### Características clínicas

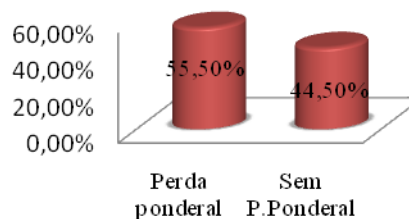
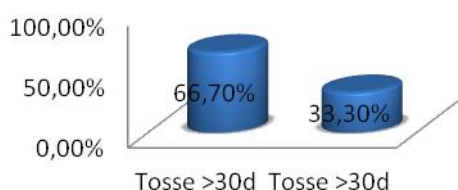
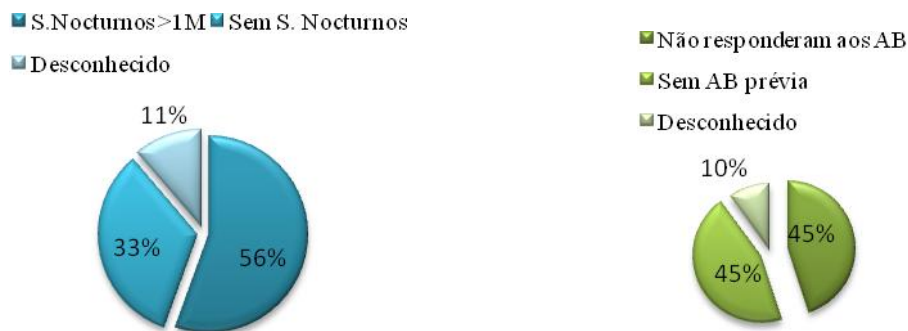


Gráfico 10 e 11 – Proporção de crianças com tosse > 30d e perda ponderal no grupo de crianças em tratamento



**Gráfico 12 e 13 – Proporção de crianças com Sudorese noturna > 1M e “não resposta ao AB” no grupo de crianças em tratamento**

Na população em tratamento verificou-se que todas as crianças apresentaram tosse (9), 66,7% tosse há mais de 1 mês (como se demonstra no gráfico 10). Todas as crianças (9) apresentaram febre com mais de 2 semanas de evolução e apenas 33% tinham história de contacto com adulto com TB. A perda ponderal esteve presente em 55,5% (5) das crianças, das quais duas eram infectadas por VIH; 55,5% (5) apresentaram sudorese noturna há mais de 1 mês e 45% não resposta à antibioterapia prévia, dos quais 22,5% (2) eram infectados por VIH.

### **Exames complementares - radiologia e bacteriologia**

A pesquisa de BK pela expectoração foi positiva em apenas 1 adolescente (13 anos). Radiologicamente os padrões mais comuns foram: consolidação unilateral (33%) e infiltrado micronodular (33%), tal como se pode visualizar no gráfico seguinte.



**Gráfico 14 – Padrões radiológicos no grupo de crianças em tratamento**



**Exame objectivo**

Ao exame objectivo verificou-se que 45% apresentavam sinais de malnutrição. Das crianças malnutridas 22,2% eram infectados por VIH. 89% (8) das crianças deste grupo tinham as mucosas descoradas e em apenas uma criança se palpavam adenomegalias. À auscultação pulmonar uma das crianças não apresentava alterações, em 45% auscultavam-se fervores unilaterais e em 22% roncos com sopro tubar.

**Alterações analíticas**

**Hemoglobina:** O valor médio de Hemoglobina foi de 7,71g/dL; nas crianças infectadas VIH oscilou entre 7,6-8,2g/dL.

**Leucocitose:** A amostra apresentada é pequena, pelo que não é possível concluir do ponto de vista estatístico. Pôde constatar-se que uma das crianças VIH apresenta leucopenia (3,8 Leuc) e que as duas crianças não VIH nos grupos dos 2-9 anos e dos 10-17 anos apresentavam leucocitose.

	Crianças infectadas por VIH		Crianças não infectadas por VIH		
IDADE	Nr de crianças	Mediana de Leuc (10 <sup>9</sup> /L)	Nr de crianças	Mediana de Leuc(10 <sup>9</sup> /L)	Valores Normais para a idade
0,5 – 1 ANO	1	3,8	4	16,6	6,0 – 17,5
2 – 9 ANOS	1	8,2	1	27,3	4,0 – 12,0
10 – 17 ANOS	NA	-	1	25,2	4,0 – 10,5
	1Desc				

Tabela 22 – Mediana de leucócitos para a idade

**VS:** A VS foi obtida em 45% (4) da população, e variou entre 65-133.

**Reavaliação aos 2 meses**

**Radiologia:** A reavaliação radiológica aos 2 meses mostrou melhoria em 78% (7) das crianças, enquanto 22% (2) mantiveram lesão, um dos quais infectado VIH.

**Mucosas:** A descoloração das mucosas esteve presente em 78% (7) das crianças, das quais 22% eram infectadas VIH.

**Auscultação pulmonar:** A melhoria a nível auscultatório acompanhou a melhoria radiológica, observando-se que 78% das crianças melhoraram, enquanto 22% não apresentaram melhoria na auscultação pulmonar e radiologicamente.

**Melhoria clínica geral:** Das 9 crianças, 8 (89%) apresentaram melhoria do estado geral. A criança em que isso não se verificou era infectada VIH, tendo repetido colheita de suco gástrico para análise microbiológica.

**5.3 Resultados das crianças com diagnóstico de tuberculose entre Janeiro –Abril 2014**

Foram diagnosticados 6 casos de tuberculose no período de tempo referido com base nos critérios clínicos, radiológicos e microbiológicos especificados anteriormente.

**Aspectos demográficos (n = 6)**

Género: 3 (50%) sexo masculino, 3 (50%) sexo feminino

Média de idades = 6,86 anos (máximo: 17 anos(2), mínimo: 6M)

Etnias: 2 Pepelle, 1 Bijagó, 1 Manjaco, 1 Balanta, 1 Fula

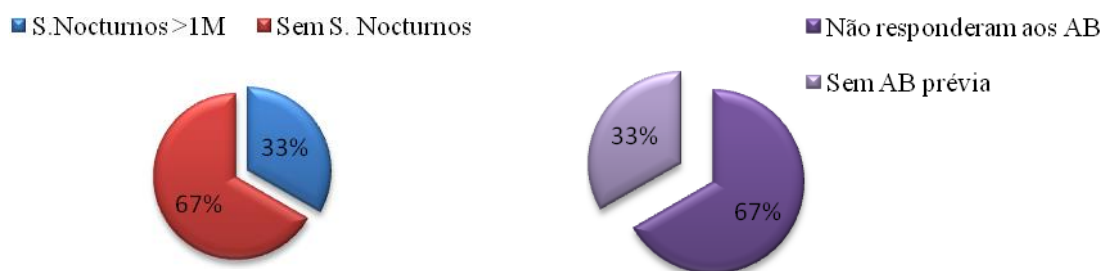
Infeção VIH: 1 (16,7%)

**Características clínicas**

Das crianças com diagnóstico de tuberculose no tempo em que decorreu o estudo uma não apresentou tosse; 2 tinham tosse há 3 semanas (1 das quais infectada

VIH) e 3 há mais de 1 mês. Todas as crianças apresentaram febre com mais de 2 semanas de evolução (6) e 67% (4) admitiam ter contactado com um adulto com suspeita ou diagnóstico de TB. A perda ponderal esteve distribuída de forma equitativa na população: 50% apresentaram perda de peso.

Os resultados relativos à sudorese nocturna e à não resposta à antibioterapia estão apresentados nos gráficos seguintes: 67% não apresentaram sudorese nocturna e a mesma proporção (4 crianças) não responderam à antibioterapia instituída previamente.

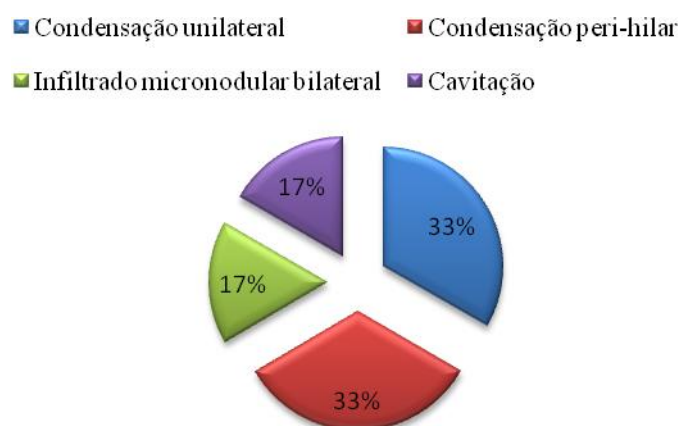


**Gráfico 15 e 16 – Proporção de crianças com Sudorese nocturna >1M e “não resposta aos ABs” nos novos casos de TB.**

### **Exames complementares- radiologia e bacteriologia**

Foi realizada pesquisa de BK a todas as crianças: aquelas com idade menor ou igual a 3 anos (4) foi colhido suco gástrico e efectuada baciloscopia, sendo o resultado negativo. Na análise (baciloscopia) da expectoração dos adolescentes (17anos), um tinha exame directo positivo (3 cruces), o outro negativo. Uma das crianças a quem foi colhido suco gástrico era infectada por VIH, tendo sido enviada a amostra para pesquisa do bacilo por Biologia Molecular (Gene Xpert) cujo resultado foi positivo.

Radiologicamente os padrões mais frequentes foram: consolidação unilateral (33%) e condensação peri-hilar (33%), seguidas da cavitação (16,7%) e do infiltrado micronodular bilateral (16,7%).



**Gráfico 17 – Padrões radiológicos no grupo de crianças com diagnóstico de Tuberculose de novo**

Foi realizada a prova tuberculínica às crianças com suspeita de Tuberculose, sendo os resultados apresentados na tabela seguinte. A criança infectada por VIH apresentou 2mm de *endurance* com leitura efectuada às 72H. Verificou-se que 50% das crianças apresentaram *endurance* superior a 10mm. Todas as crianças apresentavam escara de BCG, com excepção da criança com 6M.

<u>Leitura do Mantoux</u>	<u>Frequência (número de crianças)</u>
0-5 mm	1
5-10 mm	2
>10 mm	3

**Tabela 22 – Prova de Mantoux nas crianças com diagnóstico de TB de novo**

### **Exame objectivo**

Ao exame objectivo verificou-se a existência de uma criança com desnutrição grave (DAG), não infectada VIH. Todas as crianças da amostra (6) apresentavam descoloração cutâneo-mucosa e a única criança em que se palpavam adenomegalias cervicais é infectada por VIH. À auscultação pulmonar 50% da amostra (3) apresentava fervores unilaterais, 16,7% (1) roncos e 33,3% (2) diminuição do murmúrio vesicular (onde se incluía a criança VIH).

**Alterações analíticas**

**Hemoglobina:** O valor médio de Hemoglobina foi de 9g/dL; a criança infectada por VIH apresentava 9,1g/dL, registando-se o valor mais baixo de Hb (7,1g/dL) para a criança com DAG.

**Leucocitose:** A amostra apresentada é pequena, pelo que não é possível tirar conclusões do ponto de vista estatístico. Verifica-se no grupo das crianças não infectadas VIH, leucocitose na faixa etária dos 2-9 anos (2 crianças). A criança com infecção VIH apresentava leucócitos dentro dos limites normais.

	Crianças infectadas por VIH		Crianças não infectadas por VIH		
IDADE	Nr de crianças	Mediana de Leuc (10 <sup>9</sup> /L)	Nr de crianças	Mediana de Leuc(10 <sup>9</sup> /L)	Valores Normais para a idade
0,5 – 1 ANO	NA	-	1	14,6	6,0 – 17,5
2 – 9 ANOS	1	9,1	2	18,45	4,0 – 12,0
10 – 17 ANOS	NA	-	2	8,3	4,0 – 10,5

**Tabela 23 – Mediana de leucócitos para a idade.**

**VS:** A média da VS foi 80m<sup>3</sup>/s, com 1 resultado desconhecido e um valor de 65m<sup>3</sup>/s para a criança infectada VIH.

### **Reavaliação aos 2 meses**

#### **Radiologia**

A reavaliação radiológica aos 2 meses mostrou melhoria em 67% (4) das crianças; uma das crianças não repetiu radiografia de Tórax por indisponibilidade financeira, tendo-se optado pelo controlo bacteriológico (mais económico) da expectoração, cujo resultado foi negativo. Na criança desnutrida grave não se verificou melhoria radiológica (manteve a lesão).

#### **Reavaliação do peso**

Como se observa pelos dados apresentados na tabela, 33,3% (2) das crianças perderam peso desde o início do tratamento até aos 2 meses de terapêutica, uma das quais já com desnutrição grave à data do diagnóstico; nenhuma destas crianças é infectada VIH.

<b><u>Peso (Kg) à data do diagnóstico</u></b>	<b>Peso (Kg) após tratamento fase intensiva</b>
7,1	6,8
33,7	33
42	43
5,48	6,1
8,7	9,3
12	12,75

**Tabela 24 – Evolução do peso nas crianças com diagnóstico de TB de novo**

**Mucosas:** Após 2 meses, 83% (5) apresentavam mucosas coradas, mantendo descoloração a criança com DAG.

**Auscultação pulmonar:** A melhoria radiológica acompanhou a melhoria da auscultação pulmonar que ocorreu em 83% (5) das crianças, com manutenção de alterações na auscultação em uma das crianças.

**Melhoria clínica geral:** Das 6 crianças, 5 apresentaram uma evolução favorável 2 meses após início de terapêutica anti-bacilar. A criança em que isso não se verificou não evoluiu favoravelmente nos parâmetros anteriormente descritos.

## 6. DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Participaram no estudo crianças observadas no Hospital de Cumura com o diagnóstico de tuberculose efectuado com base em variáveis clínicas, radiológicas e microbiológicas (de Janeiro de 2011 a Abril de 2014). Desta forma, e tendo em conta que um dos objectivos é identificar quais os critérios utilizados para o diagnóstico de tuberculose e caracterizar a população dos seis meses aos 17 anos foram consultados os processos clínicos e efectuada uma caracterização analítica da amostra. Cientes das dificuldades de consultar processos escritos manualmente e diagnosticar tuberculose num país como a Guiné-Bissau, com escassos recursos laboratoriais e educacionais e com lacunas do ponto de vista médico-científico, consideramos que esta opção foi uma mais-valia para um conhecimento abrangente e real da população em estudo.

O predomínio do sexo masculino observado neste estudo (62,1%) está de acordo com o descrito em estudos anteriormente efectuados (Chintu C et al, 2002) (Caldeira Z et al, 2004). Das 103 crianças, com uma média de 7,06 anos, 70,6% (72) apresentavam serologia negativa para infecção por VIH e 29,4% apresentavam serologia positiva, valor inferior ao estimado de co-infecção VIH/TB na Guiné-Bissau para a população geral:35-40% (não se encontraram dados específicos para a faixa etária com menos de 17 anos). Os resultados obtidos de seroprevalência do VIH nas crianças com tuberculose deste estudo estão, no entanto, de acordo com outros estudos efectuados (Morimoto AA et al, 2005).

Pedrozo C et al (2010) realizou um estudo na Universidade Federal do Rio de Janeiro, em 239 crianças, das quais 89 foram testadas para a infecção por VIH, e 13 (14%) tiveram resultado positivo, proporção inferior à da amostra apresentada. Em São Paulo, foram analisados 5827 casos de tuberculose (crianças e adultos), dos quais apenas 1034 foram testados para VIH e, destes, 560 foram positivos, segundo os autores, com uma Prevalência mínima de 9,6% (560/5827) e uma Prevalência máxima de 54,2% (560/1034) (Belluomini M, 1995). Contrariamente ao estudo presente em que numa amostra de 103 crianças se realizaram 102 testes, esta “cobertura” do Teste para VIH não se verificou no caso do estudo brasileiro. Os últimos dados da OMS (2012) não apresentam o valor da incidência de VIH na criança no Brasil (sem dados), mas na população geral a estimativa é de 660000 indivíduos, enquanto na Guiné-Bissau este valor é de 55000 para a população geral e 5900 para as crianças. A não realização dos



testes a todos os indivíduos da amostra de Belluomini é justificada pela inexistência de um protocolo definido pelo Ministério de Saúde Brasileiro à data do estudo (1995), que reconhecesse a importância da co-infecção VIH/TB e que recomendasse o rastreio massivo e com consentimento a todos os indivíduos VIH. No Hospital de Cumura, o teste VIH é efectuado por rotina a todos os indivíduos observados em regime de ambulatório e internamento, estando os profissionais deste estabelecimento sensibilizados para a elevada incidência desta co-infecção.

A realização do teste VIH poderá ser efectuada antes dos dois anos de vida, devendo no entanto ser repetido aos 24 meses pelo risco de haver Anticorpos (Acs) maternos em circulação até aos 18-24 meses. No estudo apresentado existiam 3 crianças com mais de 12 e menos de 24 meses de idade, desconhecendo-se se o teste foi repetido. Uma delas faleceu no decurso do tratamento de TB, as outras duas mantêm seguimento na consulta de VIH com Linfócitos T CD4  $<500/\text{mm}^3$ , portanto provavelmente são infectadas VIH. Actualmente é possível enviar amostras sanguíneas das crianças (do Hospital de Cumura) com suspeita de transmissão materno-fetal de VIH para o Laboratório de Referência em Dakar (no Senegal) para pesquisa do Ácido desoxirribonucleico (ARN) do vírus (VIH) por PCR.

A caracterização étnica da população estudada mostrou um predomínio de crianças de etnia balanta (40,7% na componente retrospectiva), seguido de fula e papel. A etnia balanta é não só aquela que mais se identificou nas crianças do estudo como a mais prevalente na Guiné-Bissau. As características étnicas desta amostra poderão ter tido impacto a nível diagnóstico, terapêutico e de monitorização da amostra, uma vez que o acompanhamento das crianças e a compreensão desta patologia (reconhecimento de sinais e sintomas, identificação do contacto, importância da adesão à terapêutica) é variável em cada etnia. As crianças são consideradas uma prioridade a nível alimentar e educacional em algumas etnias, não se verificando o mesmo em outras, nas quais o chefe da aldeia e os indivíduos do sexo masculino têm prioridade sobre as mulheres e crianças. A compreensão do impacto que esta característica pode ter na saúde guineense poderá ser objecto de estudos posteriores.

Dos critérios clínicos apresentados para diagnóstico de tuberculose: tosse, febre, perda de peso, sudorese nocturna, não resposta à antibioterapia prévia, história de contacto com adulto infectado, a tosse foi o sinal mais descrito (83,5%), associada ou não a febre (76,6%) e à não resposta à antibioterapia prévia (61,2). A tosse e a febre são apresentadas como os sintomas mais frequentes em alguns estudos (Caldeira Z et al,

2004), enquanto a não resposta à antibioterapia prévia não é destacada. A utilização (excessiva) de antibioterapia empírica para o tratamento de infecções respiratórias na Guiné-Bissau, mesmo em idade pediátrica, poderá justificar estes resultados. Por outro lado, este critério é mais frequente nas crianças VIH (Caldeira Z et al, 2004), facto que se verificou na amostra estudada com uma diferença estatisticamente significativa ( $p=0,001$ )

O estudo apresentado mostrou uma frequência superior nas crianças VIH de febre e perda de peso, embora sem significado estatístico. Em vários estudos (Pedrozo C et al, 2010; Khan E, Starke J, 1995), a perda de peso e o comprometimento do estado geral é também mais frequente em crianças VIH positivas, quer pelo estado pró-inflamatório e catabólico associado à infecção por VIH, quer pela toma de anti-retrovirais e respectivos efeitos secundários.

Não se encontraram diferenças estatísticas na frequência de sudorese nocturna entre os dois grupos, sendo este critério difícil de objectivar pela menor sensibilidade dos familiares para esta característica e pelo facto dos agregados familiares serem alargados, o que implica partilha de espaço e de condições higieno-sanitárias (geralmente) precárias.

A importância do contágio intradomiciliar tem sido descrita na literatura, relacionando a gravidade da doença com a idade da criança e a intimidade do contato, principalmente quando a fonte é a mãe/pai (Beyers N et al, 1997). O reduzido número de crianças (30) deste estudo em que se descreveu contacto com adulto com tuberculose ou suspeita prende-se não só com o desconhecimento dos familiares e desvalorização da fonte de contágio como também por só mais recentemente a comunidade médica estar sensibilizada para esta questão e para o rastreio activo dos contactos do doente com TB. Num país com elevada incidência de tuberculose, com famílias numerosas, de grande mobilidade e em que há uma organização comunitária, a fonte de contágio poderá não ser intradomiciliária ou mesmo familiar, ou seja, a transmissão poder-se-á fazer entre os indivíduos da mesma comunidade que não coabitam no mesmo espaço físico.

A identificação de *M. tuberculosis* foi relativamente pouco frequente, mas semelhante nos dois grupos. Apesar de não se efectuar, por rotina, a cultura para isolamentos microbiológicos, os resultados de outros estudos sugerem números inferiores aos da baciloscopia (Pedrozo C et al, 2010). Apesar da reduzida sensibilidade da baciloscopia, a identificação do bacilo pelo método de ZN continua a ser um dos critérios de diagnóstico de tuberculose que deverá ser realizado por rotina a todas as

crianças com suspeita de TB, no suco gástrico ou na expectoração, mesmo que seja necessária a sua indução da mesma. A técnica de colheita dos produtos microbiológicos é determinante nos resultados obtidos e deve ser cumprido um conjunto de procedimentos que visam concentrar o maior número de bacilos na amostra biológica e aumentar a sensibilidade diagnóstica. Alguns dos procedimentos que podem ser adoptados para otimizar os resultados no suco gástrico são: colher após um jejum de 8h (maior concentração do bacilo, redução da acidez gástrica), num frasco esterilizado, envio imediato ao laboratório, repetindo a técnica em 3 manhãs consecutivas. Em relação à expectoração: colheita em jejum (preferencial), após lavagem da boca, num frasco esterilizado, desprezar a amostra se esta tiver restos alimentares ou saliva, envio rápido ao laboratório. Actualmente a OMS recomenda a colheita de duas amostras de expectoração no próprio dia da consulta, não se verificando um aumento significativo da sensibilidade com a 3ª amostra e reduzindo-se o tempo de espera pela colheita se efectuar no próprio dia.

Os resultados da pesquisa de *M. tuberculosis* por baciloscopia no suco gástrico parecem ser inferiores aos encontrados na expectoração (Pedrozo C et al, 2010). Este facto poderá impulsionar o recurso a técnicas de biologia molecular para pesquisa do bacilo no suco gástrico (técnica já disponível no laboratório nacional da Guiné-Bissau).

Os padrões radiológicos mais frequentemente descritos em outros estudos são o infiltrado micronodular (aspecto miliar) e as adenomegalias hilares paratraqueais nas crianças, e nos adolescentes os infiltrados nos 2/3 superiores do pulmão ou as disseminações ápico-caudais (Sant'anna et al, 2001). Neste estudo destacaram-se como padrões radiológicos: a condensação unilateral (sem atingimento pleural ou ganglionar) e o infiltrado micronodular bilateral (23%), com a menor frequência para a adenomegália hilar. Este último é também um dos padrões radiológicos mais frequentes em crianças infectadas VIH (Picon PD et al, 2007), o que não se verificou no estudo apresentado. É essencial considerar que neste estudo participaram crianças e adolescentes até aos 17 anos, e portanto no limite máximo de idade é frequente um padrão radiológico com maiores semelhanças ao da idade adulta. Por outro lado a interpretação radiológica pode gerar um número não insignificante de falsos positivos e falsos negativos. Se por um lado a qualidade da imagem (radiografia mal penetrada, posicionamento da criança, inspiração) influencia a interpretação das alterações, por outro lado estamos perante um exame dependente do operador e da sua experiência e subjectividade (Sant'anna CC, 2001). Algumas estratégias para reduzir este “viés”

poderão ser: a interpretação imagiológica realizada por um radiologista sem conhecimento do contexto clínico das crianças ou interpretação realizada no mínimo por três clínicos diferentes. Relativamente ao padrão de adenomegália hilar observada com maior frequência em crianças VIH há que considerar que nesses estudos (Picon PD et al, 2007), nem todas as crianças com este padrão apresentavam doença activa, em alguns casos estas foram classificadas como portadoras de *M. tuberculosis* (TB latente), o que difere da população do estudo, cuja procura dos cuidados médicos se fez por sintomatologia de infecção respiratória. Comparando os padrões radiológicos do grupo infectado *versus* não infectado VIH verificou-se que o grupo da co-infecção apresenta superioridade não significativamente estatística no padrão de condensação unilateral em relação ao grupo não infectado. Este maior número de casos na população VIH poderá ser explicado por dificuldades de interpretação radiológica pelo grupo médico, mas também a existência de outras etiologias ou sobre-infecção respiratória.

A prova tuberculínica não foi realizada no grupo de crianças com diagnóstico de TB prévio, tendo sido aplicada apenas aos novos casos. Neste grupo 50% das crianças (3) apresentaram um Mantoux positivo ( $>10\text{mm}$ ), opinião transversal à maioria dos estudos; duas um resultado duvidoso ( $5\text{-}10\text{mm}$ ) e a criança infectada por VIH apresentou uma enduração  $< 5\text{mm}$ , considerado como negativo (pontuação = 0) para a maioria dos autores (Caldeira Z et al, 2004). Esta prova é uma ferramenta importante no diagnóstico de TB, estimando-se no entanto que 10% das crianças com tuberculose activa não apresentem reacção à injeção de proteína purificada e outras tantas só positivamente após o início do tratamento (Pedrozo C et al, 2010). Pensa-se que este facto ocorre pela própria doença em si, que contribui para a imunossupressão e leva à anergia, podendo essa ser a justificação para o resultado da criança infectada VIH. A vacinação com a micobactéria atenuada (BCG) geralmente promove uma reacção menos intensa à prova tuberculínica, assim como o VIH e a desnutrição grave que se apresentam como factores anergisantes, capazes de diminuir a resposta cutânea. Não foi efectuada de forma sistemática a investigação sobre vacinação prévia neste estudo.

Num estudo efectuado no Hospital David Bernardino, em Angola, em 902 crianças infectadas por VIH com o objectivo de avaliar a sensibilidade da escara como marcador da vacina da BCG verificou-se que a escara teve uma maior sensibilidade quando o “gold standart” usado foi o cartão de vacinas (90%) ou a informação de pais ou cuidadores que tinham este cartão de vacinas (Van-Dunem J, 2009). Os resultados obtidos neste estudo foram superiores aos descritos num estudo no Malawi, no qual a

sensibilidade da escara como marcador foi decrescendo ao longo da idade da criança, sendo a sua sensibilidade aos 37-48 meses pós vacinação 76%. Uma das explicações apresentadas foi a depressão da imunidade celular, que tornaria as crianças VIH positivas menos “competentes” para desenvolver a escara (Floyd S et al, 2000). A escara da BCG poderia ter sido avaliada no exame físico das crianças observadas no Hospital de Cumura, complementando com a informação dos cartões de saúde infantil (onde se regista a vacinação) ou prestada pelos cuidadores com ou sem o cartão de vacinas. Esta avaliação poderia ser uma mais-valia para aplicação das escalas de pontuação e para estudos futuros sobre a cobertura vacinal. As propostas das tabelas de pontuação mais recentes (a de Sant’anna, por exemplo) têm em conta a existência de imunodepressão prévia e de vacinação com BCG no último ano/dois anos. Arantes GR et al (1995) realizaram estudos populacionais que mostraram que a primeira dose de BCG, se administrada no primeiro ano de vida pode interferir no perfil tuberculínico o que traria dificuldade na determinação do risco de infecção por tuberculose.

Ao exame objectivo destaca-se o facto do grupo de crianças VIH apresentar emagrecimento (perda de peso) e descoloração das mucosas (e também valores menores de hemoglobina) estatisticamente superior ao das não infectadas, o que está de acordo com estudos clínicos efectuados na América Latina (Pedrozo C, 2010) em que o grupo com TB/VIH apresenta mais frequentemente astenia e emagrecimento. Estes achados são o reflexo da imunodepressão por VIH (astenia, emagrecimento), e do comprometimento celular com impacto na infecção por *M. tuberculosis*. A recuperação das crianças VIH é progressiva e mais lenta do que nas não VIH, no entanto este paradigma tem vindo a alterar-se ao longo dos anos com a instituição precoce da TARV em crianças TB/VIH (idealmente nas primeiras duas semanas se Linf. T CD4 <200/mm<sup>3</sup>), que se pensa potenciar a recuperação da tuberculose em si.

Neste estudo e apesar da pequena dimensão da amostra procurou-se correlacionar algumas variáveis clínicas e radiológicas com os valores de Linf T CD4, verificando-se que as crianças VIH com melhor estado imunológico (mediana 16,2% vs 2,6% Linf T CD4) tinham menor probabilidade de apresentar infiltrado micronodular na radiografia de tórax. No entanto o padrão radiológico mais frequente neste grupo foi ainda assim a consolidação unilateral (também característica dos não VIH) e não a cavitação e o infiltrado micronodular, mais frequentes em crianças não infectadas VIH. Alguns autores colocam a hipótese que os doentes VIH que vivem em locais de alta prevalência de TB, como é o caso do local onde foi realizado este estudo, adquirirem

TB mais precocemente, ainda com a imunidade preservada, desenvolvendo formas usuais da doença (Long R et al, 1991), mas a relação entre estado imunitário e as características clínicas e radiológicas (se são idênticas às da população não-VIH) não é uniforme entre todos os autores (Maria E, 2006).

Os resultados apresentados neste estudo têm de facto pontos em comum com a literatura existente nesta área, principalmente no que respeita às variáveis clínicas que caracterizam a tuberculose. É importante lembrar que embora mais de 50% dos casos de TB pulmonar na infância possam ser assintomáticos, a associação de tosse persistente por mais de duas semanas, astenia, adinamia e perda de peso tem valor diagnóstico para a doença (Pedrozo C et al, 2010).

Uma das limitações deste estudo prende-se com o facto de a série apresentada ser pequena e apresentar uma componente retrospectiva importante, que é aquela que mais está sujeita a erros. A consulta de processos clínicos que foi a base do estudo retrospectivo esteve dependente de um número variado de médicos/observadores ao longo do tempo em que este foi efectuado o estudo. Seria porventura importante a existência de um grupo controlo para crianças não tuberculosas, ou seja, com outras patologias respiratórias e em que sejam aplicados os mesmos critérios clínicos, radiológicos e microbiológicos; e eventualmente também um grupo com tuberculose latente.

Outras limitações que podem ser apontadas são: o deficiente apoio laboratorial, dependente da qualidade de equipamentos, de reagentes e dos técnicos, com os resultados introduzidos manualmente num Hospital que tem um volume de doentes superior a 200/dia (principalmente nos dias das consultas de saúde materno-infantil) e que mesmo limitando o número de análises laboratoriais por dia há manipulação das amostras por vários operadores. Uma questão que tem sido apontada nos estudos realizados na Guiné-Bissau pelos próprios organismos governamentais é a prática clínica (médica, enfermagem, seguimento ambulatorial dos doentes) realizada no Hospital de Cumura, que difere substancialmente de outros hospitais (estatais) do país. Apesar da escassez de recursos em termos de exames complementares ao nível da GB, no Hospital de Cumura são pouco frequentes as avarias não resolvidas na mesma semana de aparelhos de diagnóstico, há uma gestão eficaz de testes de diagnóstico de VIH (que já aconteceu esgotarem no país) e de terapêutica e em termos económicos as consultas e os medicamentos são mais acessíveis do que em outros hospitais do país.

Estes factos tornam o Hospital de Cumura um “micro-clima”, não sendo seguro extrapolar estes resultados para outros centros.

Com o objectivo de aumentar a eficácia diagnóstica na Guiné-Bissau foi dado o primeiro passo ao ser criado um Programa de Luta contra a Tuberculose e redigido um Manual distribuído pelos Centros de Saúde e Hospitais. Outras estratégias possíveis são: a formação a profissionais dos centros de saúde distantes de Bissau para o reconhecimento, diagnóstico de tuberculose e encaminhamento o mais precocemente possível (se necessário) associado ao esclarecimento da população sobre os sinais e sintomas de doença e ao seu elevado potencial de contágio, principalmente às crianças. A sistematização das características clínicas e radiológicas associadas ou não à baciloscopia (se existirem técnicos e meios para tal), aplicando tabelas como a Keith Edwards (leitura mais simples e menos dependente da prova tuberculínica) são também uma forma de reduzir os falsos negativos e perpetuar o contágio. Pelo estudo apresentado e por outros efectuados em outros países Africanos e da América Latina torna-se evidente a dificuldade em fazer destes critérios a “chave de ouro” do diagnóstico de tuberculose, pela não especificidade e pelas características dos meios onde são investigados o que torna mais difícil a identificação de todas as variáveis. No entanto os resultados dos vários estudos são significativos e mostram que é pela conjugação das variáveis que aumenta a suspeita do diagnóstico e se inicia a terapêutica. Lembremo-nos que o diagnóstico de tuberculose em crianças, apesar das técnicas imagiológicas e de biologia molecular, mesmo em países desenvolvidos, não é linear, iniciando-se com frequência a terapêutica anti-bacilar em crianças sem baciloscopia ou cultura positiva, tal como nos países em vias de desenvolvimento. Outra estratégia defendida é a busca activa de casos de tuberculose no mesmo agregado familiar ou na comunidade, essencial para minimizar as consequências dos diagnósticos tardios. A “direct observed therapy strategy” (DOTS) a nível comunitário, efectuada pelos agentes de saúde base, pode também ser uma ferramenta importante neste processo.

O percurso no diagnóstico e tratamento de TB na Guiné-Bissau é ainda tortuoso e por vezes pouco reconhecido para aqueles que se empenham na formação dos profissionais de saúde e no esclarecimento da população guineense. A vivência em ambientes fechados para a protecção contra doenças transmitidas por mosquitos poderá potenciar a transmissão de doenças como a tuberculose que ocorrem por contaminação directa. E se a aquisição de medidas protectoras contra a malária, como uma rede mosquiteira numa casa onde dormem 10 crianças fez parte de uma estratégia contínua e

comunitária, talvez não baste o “Ca bu cuspi” na parede de um Hospital ou de um posto de Saúde para impedir a transmissão de tuberculose à população infantil. O Hospital de Cumura poderá ser precursor e impulsionar estratégias para aumento do diagnóstico e notificação e orientação da tuberculose em idade pediátrica, pelo seu dinamismo e busca activa de casos na prática diária.

Espera-se que este trabalho tenha contribuído para a caracterização da população do Hospital de Cumura e que a mestrandia possa estar envolvida em estudos posteriores neste país que contribuam para a uniformização dos dados epidemiológicos e para um novo rumo na história de tuberculose na Guiné-Bissau.



**BIBLIOGRAFIAS**

1. Arantes GR, Almeida MMMB, Nogueira PA, Belluomini M, Lima MM, Nassar J. “Monitorização das ações anti-tuberculose: implantação de uma sistemática experimental em São Paulo”, Brasil. Bol Pnemol Sanit 1995;3:10-25.
2. Awil PO, Bowlin SJ, Daniel TM. Radiology of pulmonary tuberculosis and human immunodeficiency virus infection in Gulu, Uganda. Eur Respir J. 1997;10(3):615-618
3. Belluomini M, Almeida MMMB, Lima MM, Arantes GR, Nogueira NA. “Associação tuberculose/HIV/AIDS na Grande São Paulo”. Brasil. 1993. Bol Pneum Sanit. 1995;
4. Bento J, Silva A, Rodrigues F, Duarte R. “ Métodos diagnósticos em tuberculose”. Acta Med Port. 2011; 24(1): 145-154
5. Beyers N, Gie RP, Schaaf HS, Van Zyl S, Talent JM, Nel ED, Donald PR. “A prospective evaluation of children under the age of 5 years living in the same household as adults with recently diagnosed pulmonary tuberculosis”. Int J Tuberc Lung Dis. 1997;1:38-43.
6. Bombarda S, Figueiredo MC, Funari M, Júnior J, Seiscento M, Filho M. “Imagem em tuberculose pulmonar”; J Pneumol. 2001. 27(6)
7. Caldeira Z, Sant’Anna CC, Aidé M. “Tuberculosis contact tracing among children and adolescents, Brazil”. Ver saúde Publica. 2004;38(3): 339-45
8. Carreira M, Sant’Anna C. “ Estudo comparativo de critérios para o diagnóstico de tuberculose em crianças atendidas em centro de saúde”. São Paulo. J. Pneumologia. 2000. vol.26 no.5

9. Chintu C, Mudenda V, Lucas S, et al. "Lung diseases at necropsy in African children dying from respiratory illnesses: a descriptive necropsy study". *Lancet*.2002;60:985–90.
10. Donald PR. "Childhood tuberculosis: out of control?". *Curr Opin Pulm Med*. 2002;8:178–82.
11. Edwards DJ, Kitetele F, Van Rie A. "Agreement between clinical scoring systems used for the diagnosis of pediatric tuberculosis in the HIV era". *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007 Mar;11(3):263-9
12. Etard JF, Le Hesran JY, Diallo A, et al. "Childhood mortality and probable causes of death using verbal autopsy in Niakhar, Senegal, 1989–2000". *Int J Epidemiol*. 2004;33:1286–92.
13. Floyd S, Ponnighaus JM, Bliss L, Warndorff DK, Kasunga A, Mogha P, et al. BCG scars in northern Malawi: sensitivity and repeatability of scar reading, and factors affecting scar size. *Int J Tuber Lung Dis* 2000;4(12):1133–42
14. Greemberg SD, Frager D, Suster B, Walker S, Stavropoulos C, Rothpearl A. "Active pulmonary tuberculosis in patients with AIDS: spectrum of radiographic findings (including a normal appearance)". *Radiology*.1994;193:115-119.
15. Gustafson P. et al: "Tuberculosis in Bissau: incidence and risk factors in an urban community in Sub-Saharan Africa". *International Journal of Epidemiology*.2004; 33:163-172.
16. Harries AD, Maher D. TB/HIV: a clinical manual. Geneva: World Health Organization; 1996.

17. Henn L, Nagel F, Dal Pizzol F.” Comparison between human immunodeficiency virus positive and negative patients with tuberculosis in Southern Brazil”. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1999;94(3):377-81.
18. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Desk-guide for diagnosis and management of TB in children. Paris, 2010
19. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), 2011. UNAIDS/JC2502/1/E
20. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), 2013. UNAIDS/JC2502/1/E
21. Khan E, Starke J.” Diagnosis of Tuberculosis in Children: Increased Need for Better Methods. Emerging Infectious Diseases.1995 Vol. 1, No. 4
22. Kritski A, Conde U, Souza G. “ Tuberculose: do Ambulatório à enfermaria”. 2º edição. Rio de Janeiro: Atheneu, 2000
23. Leite A, Carvalho I, Tavares E, Vilarinho A.” Tuberculose doença – Casuística de um serviço de pediatria no século XXI”. revista portuguesa de pneumologia, 2009.Vol XV N.º 5
24. Long R, Maycher B, Scalcini M, Manfreda J. The chest roentgenogram in pulmonary tuberculosis patients seropositive for human immunodeficiency virus type 1. Chest. 1991;99(1):123-7.
25. Madhi SA, Huebner RE, Doeders L, Aduc T, Wesley D, Cooper PA. “HIV-1 coinfection in children hospitalized with TB in South Africa”. Int J Tuberc Lung Dis. 2000;4;448-54

26. Manjuba C, “Epidemiological monitoring of tuberculosis in the Republic of Guinea-Bissau.” São Paulo; s.n; 2007. 121
27. Marais BJ, Graham SM, Cotton MF, Beyer N. “Diagnostic and management challenges of childhood TB in the era of HIV”. *J Infect Dis.* 2006;196:576-85
28. Maria E, Ramírez-Cardich, Vivian Kawai, Richard A. Oberherman, “Clinical correlates of tuberculosis co-infection in HIV-infected children hospitalized in Peru”, *International Journal of Infectious Diseases.* 2006;10, 278-281
29. Merson, MH. “The HIV-AIDS pandemic at 25 – The global response”. *N Engl J Med.* 2006;354: 2414-7
30. Ministério da Saúde Pública da Guiné-Bissau. Avançar para os objectivos internacionais, no quadro estratégico de luta contra a pobreza, Bissau, 2002
31. Morimoto AA, Bonametti AM, Morimoto AK, Matsuo T. “Soroprevalência da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana em pacientes com tuberculose, em Londrina, Paraná”. *J Bras Pneumol.* 2005;31(4):325-31
32. Okechukwu AA, Okechukwu OI. “Clinical correlate of tuberculosis in HIV co-infected children at the University of Abuja Teaching Hospital”, Gwagwalada, Nigeria. *Niger J Clin Pract.* 2011;14:206-11
33. ONUSIDA Brasil (coord)/CPLP. “Epidemia de VIH nos países de língua oficial portuguesa”. CPLP/ONUSIDA, Dezembro 2010.
34. Pedrozo C, Sant’anna CC, March MF, Lucena S. “Efficacy of the scoring system, recommended by the Brazilian National Ministry of Health, for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children and adolescents, regardless of their HIV status”. *J Bras Pneumol.* 2010;36(1):92-98

35. Picon PD, Caramori MLA, Bassanesi SL, Jungblut S, “ Differences in the clinical and radiological presentation of intrathoracic tuberculosis in the presence or absence of HIV infection”, J Bras Pneumol. 2007;33(4):429-436
36. Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD). Mémoire de la Guinée-Bissau. Troisième Conférence des Nations Unies sur les Pays les moins avancés: Mortalité maternelle en Guinée-Bissau - Dimension, causes et facteurs de risque, Bissau 2002.
37. Rivas P, Holguín A, Ramírez E, Almagro C, Delgadoc R, Lejarazu R, Soriano V. “Antiviral therapy according to HIV type and subtype”. Enferm Infecc Microbiol Clin”. 2006;24(Supl. 2):29-33
38. Sant’anna CC. “Dificuldades e desafios do diagnóstico da tuberculose pulmonar na infância.”2001. Ver Ped Ceará – (2)1
39. Sant’anna CC, Bethlem N, March MFBP, Alves R. “Conduta diagnóstica em tuberculose na criança”. J Pneumol 1993;19:91-5.
40. Sant’anna CC, Orfaliais TSm March M P. ” A retrospective evaluation of a scoresystem adopted by the ministry of health, Brazil, in the diagnosis of pulmonar tuberculosis in childhood: A case control study ”. Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo. 2003. v. 45, n. 2, p. 103-105.
41. Santos J, Beck S. “The coinfection HIV/tuberculosis: a important challenge - A review”. RBAC. 2009.vol. 41(3): 209-215
42. Silva R, Rosa L, Lemos RN. “Alterações radiográficas em pacientes com a co-infecção vírus da imunodeficiência humana/tuberculose: relação com a contagem de TCD4+”. J Bras Pneumol. 2006;32(3):228-33C

43. Smith KC et al. " Detection of Mycobacterium tuberculosis in clinical specimens from children using a polymerase chain reaction". Pediatrics, Evanston. 1996. v. 97, p. 155-160.
44. SNLS. "Relatório Bianual 2011-2012: Relatório de actividades do secretariado nacional de luta contra o VIH/SIDA", 2013, República da Guiné Bissau
45. Van-Dunem J, Arraes de Alencar J, Rodrigues L, Albuquerque MF, Ramose ME, Ximenes R. "Sensitivity and specificity of BCG scar reading among HIV-infected children. 2009. Vaccine 28 (2010) 2067–2069
46. World Bank (<http://data.worldbank.org/country/guinea-bissau>)
47. World Health Organization. WHO Global Tuberculosis Report. WHO/HTM/TB/2012.6.

## Anexos

### Anexo 1: Consentimento Livre e Informado

#### **CONSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO**

##### **Título do projeto:**

Avaliação clínica e radiológica da tuberculose em crianças infectadas e não infectadas por VIH na Guiné-Bissau.

##### **Pessoas responsáveis pelo projeto:**

Rita Magano da Silva, Instituto de Higiene e Medicina Tropical (IHMT), UNL

Luís Manuel Varandas, IHMT, UNL

##### **Instituição de acolhimento:**

Hospital de Cumura, Guiné-Bissau

Este documento, chamado **Consentimento Informado, Livre e Esclarecido**, contém informação importante em relação ao estudo para o qual foi abordado/a. Leia atentamente toda a informação aqui contida. Deve sentir-se livre para colocar qualquer dúvida, assim como para discutir com a família e amigos a decisão de participação neste estudo.

Informação geral
Estudo descritivo, cujo principal objectivo é verificar se existem diferenças radiológicas e clínicas entre a população infantil com tuberculose pulmonar infectada por VIH <i>versus</i> não infectada, no Hospital de Cumura (Guiné Bissau). O diagnóstico de tuberculose e VIH será efectuado com base em critérios clínicos: sinais e sintomas da criança, radiológicos: radiografia do tórax e laboratoriais: análise de sangue. As crianças com tuberculose pulmonar vão começar terapêutica contra a tuberculose e a infecção VIH. O cumprimento da medicação diário é muito importante para a cura da tuberculose e controlo da infecção VIH.

<b>Qual a duração esperada da participação da criança?</b>
Dois meses.
<b>Quais os procedimentos do estudo em a criança vai participar?</b>
<p>Avaliação clínica (peso, altura, perímetro braquial, exame objectivo geral).</p> <p>Exames que auxiliam nos diagnósticos: radiografia de tórax, prova tuberculínica, análises de sangue (Teste VIH, hemograma com contagem de Linfócitos T CD4 e bioquímica).</p> <p>Terapêutica medicamentosa.</p> <p>Consulta de reavaliação 2 meses após início de terapêutica.</p>
<b>O que devo fazer se a medicação for interrompida?</b>
Se a medicação for interrompida deverá avisar a Dr <sup>a</sup> Rita Magano e tomar nota de quantos dias/horas foi e quais os medicamentos.
<b>A participação é voluntária?</b>
A participação é voluntária e pode recusar que a pessoa pela qual é responsável participe. Pode desistir a qualquer momento, sem que isso implique o término de terapêutica (a criança continua em tratamento).
<b>Quais os possíveis benefícios da participação da criança?</b>
Diagnosticar Tuberculose e VIH mais cedo e iniciar tratamento.
<b>Quais os possíveis riscos da participação?</b>
Sem riscos.
<b>Quem assume a responsabilidade, no caso de um evento negativo?</b>
A investigadora principal, Dr <sup>a</sup> Rita Magano.
<b>Quem deve ser contactado em caso de urgência?</b>
Hospital de Cumura – Dr <sup>a</sup> Rita Magano da Silva
<b>Os dados são confidenciais?</b>
Sim.
<b>O que acontecerá aos dados quando a investigação terminar?</b>
Serão eliminados.
<b>Como irão os resultados do estudo ser divulgados e com que finalidades?</b>
Os resultados serão apresentados sobre a forma de dissertação de tese de mestrado ou artigo científico.



A finalidade do estudo será efectuar o diagnóstico de tuberculose pulmonar em crianças com idade entre os seis meses e os 16 anos, identificando também as crianças infectadas por VIH. Pretende-se iniciar terapêutica anti-bacilar e anti-retroviral e monitorizar a adesão à terapêutica.

**Em caso de dúvidas quem devo contactar?**

Para qualquer dúvida relacionada com o estudo, por favor, contactar: Dr<sup>a</sup> Rita Magano da Silva, Hospital de Cumura (TLM:9..)

**Assinatura do Consentimento Informado, Livre e Esclarecido**

Li (ou alguém leu para mim) este documento e estou esclarecida quanto á participação da criança no estudo: “Avaliação clínica e radiológica da tuberculose em crianças infectadas e não infectadas por VIH na Guiné-Bissau”. Tive a oportunidade de pôr todas as dúvidas e as respostas esclareceram-me. Aceito voluntariamente que a criança pela qual sou responsável participe neste estudo. Foi-me dada uma cópia deste documento.

---

**Nome do participante**

---

**Nome do representante legal do participante**

---

**Assinatura do representante legal (ou impressão digital)**

---

**Impressão digital do representante legal**

---

**Grau de relação com o participante**

---

**Data****Investigador/Equipa de Investigação**

Os aspetos mais importantes deste estudo foram explicados ao representante do participante, antes de solicitar a sua assinatura. Uma cópia deste documento ser-lhe-á fornecida.

---

**Nome da pessoa que obtém o  
consentimento**

---

**Assinatura da pessoa que obtém o  
consentimento**

---

**Data**

## Anexo 2: Parecer da Comissão de Ética do Instituto de Higiene e Medicina Tropical



Parecer sobre Protocolo de Estudo 26-2013-TM

Conselho de Ética do Instituto de Higiene e Medicina Tropical

**Título do Estudo:** AVALIAÇÃO CLÍNICA E RADIOLÓGICA DA TUBERCULOSE EM CRIANÇAS INFECTADAS E NÃO INFECTADAS POR VIH NA GUINÉ-BISSAU

**Nomes do investigador:** Dr. Rita Magano da Silva, aluna do Mestrado em Saúde Tropical do IHMT

**Orientador:** Prof. Doutor Luís Varandas.

**Resumo:** Pretende-se avaliar a existência de diferenças radiológicas e clínicas entre a população infantil com tuberculose pulmonar não infectada vs infectada por VIH, esperando que os resultados obtidos possam contribuir para melhorar o diagnóstico e a actuação dos clínicos face à patologia alvo deste estudo.

Da leitura do protocolo de estudo, verifica-se respeito pelos princípios da investigação científica, havendo objectividade e imparcialidade.

**Conflito de interesses:** Não existe conflito de interesses.

**Consentimento:** A participação é voluntária; os sujeitos/representantes legais das crianças podem recusar a participação ou interrompê-la a qualquer momento; será respeitado o princípio do consentimento informado para inclusão no estudo.

**Confidencialidade:** Os dados de cada participante serão anonimizados e tratados estatisticamente pela investigadora não sendo fornecidos a entidades terceiras.

**Risco/Benefício:** Não há riscos relevantes nesta participação. Os benefícios traduzem-se no tratamento e seguimento dos casos positivos de tuberculose pulmonar e VIH.

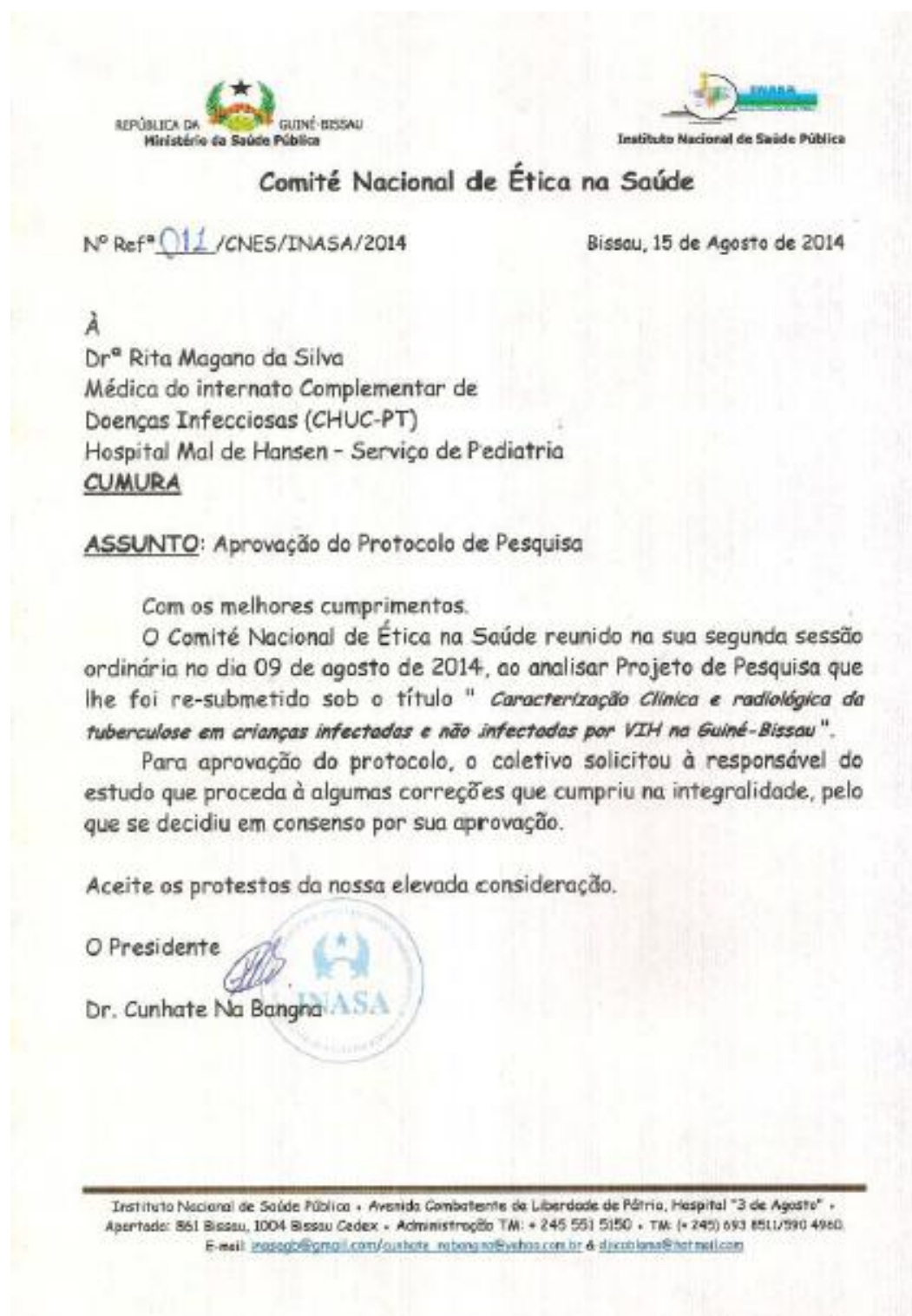
**Conclusão:** Consideramos que o estudo é eticamente válido e justificado, sendo aprovado o protocolo.

Lisboa, IHMT, 15 de Janeiro de 2014

Prof. Doutora Aida Esteves

Prof. Doutora Rosa Teodósio

**Anexo 3:** Parecer da Comissão de Ética da Guiné-Bissau



#### Anexo 4: Parecer da Administração e Direcção do Hospital de Cumura



República da Guiné-Bissau

Missão Católica Cumura  
Hospital de Cumura

#### Declaração

Para os devidos efeitos e em conformidade com registo do Serviço Administrativo, Declara que a **Sra. Rita Magano Silva**, de nacionalidade Portuguesa, Médica de profissão Nº de Ordem: 49585, Interna de Infecção no Centro Hospitalar e Universidade de Coimbra é autorizada a realizar o estudo de projecto de tese Mestrado no Hospital de Cumura, ainda se declara que é autorizada a consulta de processos clínicos de crianças com tuberculose de Janeiro de 2011 a Março de 2014.

Por ser verdade e para constar, se passou a presente declaração que vai devidamente assinada e autenticada com o carimbo em uso neste Hospital.

Cumura, 26 de Março de 2014



Ricardo Pereira